



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Spironolactonum, goserelinum,
leuprorelinum, triptorelinum
we wskazaniu:
innym niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia
refundacją leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione w
Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.1.2025

Data ukończenia: 9 maja 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	9
5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą.....	13
6. Alternatywne technologie medyczne	14
7. Opinie ekspertów klinicznych	15
8. Rekomendacje kliniczne	17
8.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	23
9. Wskazanie dowodów naukowych	24
9.1. Transpłciowość (ICD-10: F64.0)	24
9.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	24
9.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	24
9.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	32
9.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32
9.2. Podsumowanie.....	35
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
10.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	38
11. Źródła.....	42
12. Załączniki.....	43
12.1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	43
12.2. Strategia wyszukiwania publikacji	44

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)	28.01.2025 r.
i znak pisma zlecającego	PLR2.4504.1275.2024.ZL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności wprowadzenia zmian w ramach refundacji aptecznej polegającej na dodaniu wskazania, lub zmiany jako wskazanie rejestracyjne które nie zawarte jest w ChPL danego leku o brzmieniu F64.0 (wg ICD-10) – Transpłciowość, dla substancji refundowanych w kategorii aptecznej przyporządkowanych do następujących grup limitowych:

- Spirolactonum (38.0 Antagoniści aldosteronu - spironolakton),
- Goserelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- Leuprorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- Triptorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę oraz 69.2 Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę).

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (podstawie: t.j. Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

- Spirolactonum (38.0 Antagoniści aldosteronu - spironolakton),
- Goserelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- Leuprorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- Triptorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę oraz 69.2 Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę).

Zestawienie produktów leczniczych zawierających powyższe substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w rozdziale 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

F64.0 (wg ICD-10) – Transpłciowość

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dn. 27.01.2025 r. znak PLR2.4504.1275.2024.ZL (data wpływu do AOTMiT: 28.01.2025 r.) na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, *dotyczących oceny zasadności wprowadzenia zmian w ramach refundacji aptecznej polegającej na dodaniu wskazania, lub zmiany jako wskazania rejestracyjne, które nie jest zawarte w ChPL danego leku*, tj. Transpłciowość (ICD-10: F64.0), dla substancji refundowanych w kategorii aptecznej przyporządkowanych do następujących grup limitowych:

- spironolactonum (38.0 Antagoniści aldosteronu - spironolakton),
- goserelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- leuprorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- triptorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę oraz 69.2 Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę).

Dodatkowo, MZ zwrócił się z prośbą o odniesienie się w materiałach analitycznych do oceny populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego wskazania refundacyjnego – Transpłciowość (ICD-10: F64.0) oraz zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego wynikających z ocenianego rozszerzenia wskazań refundacyjnych.

Jednocześnie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, MZ zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie ww. substancji czynnych w powyższym wskazaniu pozarejestracyjnym, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji.

Do zlecenia MZ załączono również korespondencję z prof. dr hab. n. med. Robertem Spaczyńskim (Konsultantem Krajowym w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości), prof. zw. dr hab. n. med. Piotrem Gałęckim (Konsultantem Krajowym w dziedzinie psychiatrii) oraz dr n. med. Aleksandrą Lewandowską (Konsultantem Krajowym w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży) dotyczącą przedmiotowej sprawy.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: F64.0 - Transseksualizm

Pacjent pragnie żyć i być akceptowanym jako przedstawiciel płci przeciwnej, czemu towarzyszy zazwyczaj uczucie niezadowolenia (discomfort) z powodu niewłaściwości własnych anatomicznych cech płciowych oraz chęć poddania się leczeniu hormonalnemu czy operacyjnemu, by własne ciało uczynić możliwie naj.

Identyfikacja, rola i psychoorientacja płciowa

Identyfikacja (tożsamość) płciowa to intuicyjne poczucie przynależności do płci żeńskiej lub męskiej lub poczucie niezdefiniowania (ambivalentne). Pojęcie to należy odróżniać od roli płciowej (intuicyjnej formy zachowania, określanej przez otoczenie jako żeńskie, męskie lub niezdefiniowane) oraz psychoorientacji płciowej – oznaczającej ukierunkowanie popędu płciowego, które najczęściej jest heteroseksualne (w kierunku płci przeciwnej), rzadziej homoseksualne (w kierunku tej samej płci), biseksualne (w kierunku obu płci) lub nieokreślone.

Niezgodność płciowa

W klasyfikacji ICD-11 wprowadzono termin „niezgodność płciowa” (gender incongruence; wg części autorów – „niezgodność płci”) i przeniesiono ją z dotychczasowej kategorii zaburzeń osobowości i zachowania (pod nazwą transseksualizmu w ICD-10) do nowo utworzonej kategorii zdrowia seksualnego.

Według definicji WHO ICD-11 (HA60 – gender incongruence of adolescence or adulthood) niezgodność płciowa w okresie dojrzewania i dorosłości charakteryzuje się wyraźną i utrzymującą się niezgodnością między tożsamością płciową odczuwaną przez daną osobę a jej płcią przypisaną przy urodzeniu, co często prowadzi do chęci „tranzytacji”, aby żyć i być akceptowanym jako osoba płci odczuwanej, poprzez leczenie hormonalne, zabiegi chirurgiczne lub inne usługi opieki zdrowotnej umożliwiające, w miarę potrzeb i w możliwym zakresie, by ciało osoby było zgodne z płcią odczuwaną. Diagnozy nie można postawić przed rozpoczęciem okresu dojrzewania. Same zachowania i preferencje związane z płcią nie są podstawą do ustalenia rozpoznania.

Według definicji WHO ICD-11 (HA61 – gender incongruence of childhood) niezgodność płciowa w dzieciństwie charakteryzuje się wyraźną niezgodnością między tożsamością płciową odczuwaną lub wyrażaną przez dziecko przed okresem dojrzewania a jego płcią przypisaną przy urodzeniu. Obejmuje ona silne pragnienie bycia innej płci niż tej przypisanej, silną niechęć dziecka do swojej anatomii płciowej lub przewidywanych drugorzędowych cech płciowych i/lub silne pragnienie pierwszorzędowych i/lub przewidywanych drugorzędowych cech płciowych, które pasują do płci odczuwanej, a także zabawy na niby lub fantazje, wybór zabawek, gier lub zajęć i towarzyszy zabaw, który jest typowy dla płci odczuwanej, a nie płci przypisanej. Niezgodność musi się utrzymywać przez ~2 lata. Same zachowania i preferencje związane z płcią nie stanowią podstawy do ustalenia rozpoznania.

Dysforia płciowa

Oznacza klinicznie istotne cierpienie i zaburzenia życia społecznego, zawodowego lub innych ważnych obszarów funkcjonowania z powodu niezgodności między płcią odczuwaną (tożsamością płciową) a płcią przypisaną przy urodzeniu. Szczegółowe kryteria określa DSM-5 (p. dalej). Nie każda osoba niezgodna płciowo / różnorodna płciowo / transpłciowa odczuwa dysfориę. W przeciwieństwie do niezgodności płciowej dysforia płciowa jest nadal uważana za zaburzenie psychiczne. Wg WPATH SOC-8 rozpoznanie dysforii płciowej dotyczy wszelkich stanów przebiegających z cierpieniem i dyskomfortem z powodu doświadczeń jako osoba transpłciowa, a nie samej tożsamości płciowej, z którą osoba się identyfikuje.

Epidemiologia

Częstość występowania NP u dzieci szacuje się na 0–2% u chłopców i 3–5% u dziewczynek, ale dane te są bardzo niepewne; u dorosłych NP występuje u 1/12 000 mężczyzn i u 1/30 000 kobiet.

Etiologia i patogeneza

Etiologia NP nie jest znana. Dawniej transseksualizm (prawidłowa nazwa – transpłciowość) uważano za problem czysto psychologiczny, ale istnieją dane kliniczne wskazujące, że ma ona głębokie rozwojowe podłoże biologiczne, podobnie jak przy somatycznych zaburzeniach różnicowania płci, ograniczone do rozwoju mózgu. Rozważa się podłoże genetyczne z uwzględnieniem działania (lub braku działania) androgenów w życiu

płodowym – ich rola polega na modyfikacji rozwoju niektórych części mózgu (budowy i czynności) u płodów męskich. Budowa okolicy przedwzrokowej podwzgórza jest dymorficzna płciowo – reguluje wydzielanie gonadotropin przez przysadkę oraz wpływa na popęd płciowy. Badania autopsyjne u osób transpłciowych wykazały, że przyczyną NP mogą być zaburzenia morfogenezy tej okolicy (dymorficzne płciowo jądro okolicy przedwzrokowej; sexually dimorphic nucleus of preoptic area – SDNPA). Budowa tej i innych dymorficznych płciowo struktur mózgu u osób transpłciowych jest zgodna z ich identyfikacją płciową, a nie z płcią biologiczną. Pogląd, że wychowanie odgrywa zasadniczą rolę w tworzeniu identyfikacji płciowej człowieka uważa się obecnie za mniej prawdopodobny.

Obraz kliniczny

Objawy NP zależą od wieku:

1) dzieci – mogą deklarować, że są osobami odmiennej płci, preferują typowe dla niej ubrania i zabawki oraz wolą się bawić w grupie przeciwnej płci. Młodsze dzieci mogą wierzyć, że mają inną płć lub że ulegnie ona samoistnej zmianie w czasie dalszego rozwoju albo że mogą ją łatwo zmienić. U starszych dzieci obserwuje się gesty i manierysty charakterystyczne dla płci przeciwnej. Zwykle w wieku 6–9 lat dzieci zaczynają ukrywać swoje zachowania.

2) nastolatki – problemy związane z rozwojem niechcianych wtórnych cech płciowych niezgodnych z tożsamością płciową narastają. U młodzieży z dezaprobatą płci zmiany te są źródłem lęku i częstą przyczyną konfliktów w rodzinie.

3) dorośli – większość sama rozpoznaje u siebie NP. U części tych osób obserwuje się zaburzenia osobowości. Niektórzy pacjenci mogą początkowo myśleć, że są homoseksualni, chociaż nie czują się dobrze w homoseksualnym towarzystwie, a w związkach z partnerami uważają się za osoby heteroseksualne.

Rozpoznanie

W najnowszej klasyfikacji ICD-11 (p. też wyżej – definicja) NP jest stanem związanym ze zdrowiem seksualnym i definiuje się ją jako wyraźną i trwałą niezgodność pomiędzy odczuwaną tożsamością płciową a płcią przypisaną przy urodzeniu na podstawie wyglądu zewnętrznych narządów płciowych. Rozpoznanie podlega więc stan uporczywej niezgodności (same zachowania i preferencje związane z płcią nie stanowią podstawy do postawienia diagnozy), a leczenie i podejmowane interwencje mają ten stan załagodzić; rozpoznania NP nie można ostatecznie ustalić przed rozpoczęciem okresu dojrzewania. Zrezygnowano z kryterium diagnostycznego, jakim jest odczuwanie cierpienia (jest warunkiem rozpoznania dysforii płciowej).

Kryteria rozpoznania dysforii płciowej u nastolatków i dorosłych zgodnie z klasyfikacją DSM-5 – wyraźna niezgodność (NP) między płcią odczuwaną/wyrażaną a płcią przypisaną przy urodzeniu, utrzymująca się ≥6 mies., jeśli występują ≥2 z poniższych stanów, które dodatkowo są przyczyną istotnego klinicznie cierpienia lub upośledzenia funkcjonowania społecznego, zawodowego lub w innych ważnych obszarach życia:

1) wyraźna niezgodność między płcią odczuwaną/wyrażaną a pierwszorzędnymi i/lub drugorzędnymi cechami płciowymi (lub u nastolatków przewidywanymi drugorzędnymi cechami płciowymi);

2) silna potrzeba pozbycia się (bycia pozbawionym) pierwszorzędnym i/lub drugorzędnym cech płciowych z powodu wyraźnej niezgodności tych cech z doświadczaną/wyrażaną płcią (lub u nastolatków pragnienie zapobieżenia rozwojowi przewidywanych drugorzędnym cech płciowych);

3) silna potrzeba posiadania pierwszorzędnym i/lub drugorzędnym cech płciowych płci przeciwnej;

4) silna potrzeba bycia przeciwnej płci (albo płci innej niż przypisana danej osobie);

5) silna potrzeba bycia traktowanym jak osoba przeciwnej płci (albo płci innej niż przypisana danej osobie);

6) wyraźne przekonanie, że dana osoba wyraża uczucia i reaguje w sposób typowy dla płci przeciwnej (albo płci innej niż przypisana danej osobie).

Osoba doświadczająca NP jest określana jako transpłciowa. Transpłciowa kobieta to osoba silnie identyfikująca się z płcią żeńską, którą przy urodzeniu metrykalnie przypisano do płci męskiej, natomiast transpłciowy mężczyzna to osoba silnie identyfikująca się z płcią męską, którą przy urodzeniu metrykalnie przypisano do płci żeńskiej. U wszystkich osób z NP konieczna jest diagnostyka przeprowadzona przez odpowiednio przygotowanego psychiatrę, z doświadczeniem w zakresie tożsamości płciowej. Ocena pacjenta z podejrzeniem NP ma także na celu rozpoznanie ewentualnych zaburzeń zdrowia psychicznego, a jeśli występują, ich odpowiednie leczenie, żeby uniknąć błędnego rozpoznania NP. Istotne jest także określenie przez lekarza psychiatrę, czy pacjent jest zdolny do wyrażenia świadomej zgody na wdrożenie interwencji hormonalnych afirmujących płć odczuwaną. Konieczna jest także diagnostyka endokrynologiczna pod kątem ZRP.

Leczenie i cele leczenia

Terapię osób transpłciowych (określaną jako tranzycja) powinien prowadzić zespół specjalistów odpowiednio przygotowanych do tej roli: endokrynolog, chirurg (urolog/ginekolog), psychiatra, psycholog i seksuolog. Istotna jest właściwa kwalifikacja do leczenia zgodnie z przyjętymi kryteriami (p. wyżej) oraz zapewnienie pacjentowi właściwej opieki psychologicznej zarówno przed leczeniem, jak i w długotrwałym procesie tranzycji. Celem tego postępowania jest afirmacja płci odczuwanej, a nie zmiana tożsamości płciowej. Leczenie ma na celu zmniejszenie rozbieżności między silnie odczuwaną identyfikacją płciową, która pozostaje niezmienna, a cechami typowymi dla pożądanej płci, i w efekcie zmniejszenie cierpienia wynikającego z doświadczanej niezgodności. W leczeniu NP należy dążyć do kompleksowej opieki, z uwzględnieniem potrzeb indywidualnego pacjenta i z zachowaniem zasad bezpieczeństwa, zarówno w odniesieniu do osób transpłciowych, jak i różnorodnych płciowo (transgender and gender diverse). Podejmowanie interwencji przed osiągnięciem pełnoletności jest obecnie przedmiotem kontrowersji i ożywionej debaty. Decyzji o interwencjach operacyjnych, które są nieodwracalne, w Polsce z reguły nie podejmuje się u osób <18. rż.

Źródło: Szczeklik 2023 (<https://www.mp.pl/interna/e>)

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono z prośbą do 5 ekspertów klinicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej – do dnia zakończenia raportu nie otrzymano odpowiedzi.

Dane NFZ

Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby osób z rozpoznaniem ICD-10: F64.0. W 2024 r. populacja osób z rozpoznaniem wg ICD-10: F64.0 wyniosła 1 277.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: F64.0, źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ.

Rok	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
ICD-10: F64.0	569	726	867	1082	1277	350*

* dane do 29.04.205 r.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji refundowanych w kategorii aptecznej przyporządkowanych do następujących grup limitowych:

- spironolactonum (38.0 Antagoniści aldosteronu - spironolakton),
- goserelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- leuprorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę),
- triptorelinum (129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę oraz 69.2 Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę).

Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowanych jest kilkanaście produktów leczniczych, w postaci kilku prezentacji leku, różniących się dawką i zawartością opakowania, zawierających wyżej wymienione substancje czynne, przyporządkowane do wskazanych grup limitowych:

- 5 produktów leczniczych zawierających spironolakton: w postaci kapsułek/tabletek (Finospir; Spironol, Spironol 100, Spironolactone Medreg, Verospiron);
- 5 produktów leczniczych zawierających goserelinę: w postaci implantu w amp.-strz. (Reseligo, Xanderla, Xanderla LA) lub implantu podskórnego (Zoladex, Zoladex LA);
- 3 produkty lecznicze zawierające leuprorelinę: w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (Eligard), implantu (Leuprostin) lub implantu w amp.-strzyk. (Librex);
- 2 produkty lecznicze zawierające triptorelinę: w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań (Diphereline SR) lub roztworu do wstrzykiwań (Gonapeptyl Daily).

Tabela 2. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną spironolakton na przykładzie produktu leczniczego Finospir

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki moczopędne, Antagoniści aldosteronu, kod ATC: C03DA01
Substancja czynna	spironolakton
Droga podania	doustne
Dawkowanie	<i>Dawkę dobową można przyjmować jednorazowo lub podzielić na dwie dawki. Tabletki powinny być przyjmowane z posiłkiem (w celu lepszego wchłaniania). Podczas leczenia należy monitorować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.</i> <i>Dorośli:</i> • przewlekła niewydolność serca (NYHA klasa III do IV): Wstępna dawka u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA III do IV) i stężeniem potasu ≤ 5 mmol/L i kreatyniny w surowicy ≤ 220 mikromol/L wynosi zazwyczaj 25 mg/dobę, w połączeniu ze standardowym leczeniem. Jeśli retencja płynów narasta lub utrzymuje się przez 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia a stężenie potasu nadal będzie wynosiło < 5 mmol/L, dawka spironolaktonu może zostać zwiększona do 50 mg raz na dobę. Stężenie potasu i kreatyniny musi być zbadane po tygodniu stosowania tej dawki. Jeśli stężenie potasu wzrośnie do 5,5 mmol/L lub stężenie kreatyniny wzrośnie do 220 mikromol/L, dawka spironolaktonu musi zostać zmniejszona do 25 mg co drugi dzień lub należy przerwać stosowanie leku. Informacje na temat monitorowania stężenia potasu i kreatyniny w surowicy znajdują się w punkcie 4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności: „Hiperkaliemia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca”. • obrzęki: Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25 mg do 100 mg na dobę. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 200 mg na dobę. W przypadku znacznych obrzęków, np. w przebiegu marskości wątroby, może być wskazane krótkotrwale podawanie od 200 do 400 mg na dobę. • leczenie nadciśnienia tętniczego: zazwyczaj stosowana dawka wynosi 50 do 100 mg na dobę. Pełny efekt terapeutyczny jest zwykle uzyskiwany w ciągu około 2 tygodni, co należy uwzględnić podczas zmiany dawki.

	- leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego: 100 do 400 mg na dobę przed operacją. Jeśli zabieg chirurgiczny nie będzie wykonywany, dawka leku powinna być zmniejszona do najniższej skutecznej dawki. (...) <i>Dzieci i młodzież:</i> - obrzęki u dzieci: Należy stosować dawkę początkową wynoszącą 1-3 mg spironolaktonu na kilogram masy ciała, podawaną w dawkach podzielonych. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji na leczenie oraz tolerancji.
Wskazanie zarejestrowane*	- leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca (grupa III-IV NYHA) jako uzupełnienie standardowego leczenia - leczenie obrzęków spowodowanych zespołem nerczycowym, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu - leczenie puchliny brzusznej i obrzęków związanych z niewyównaną marskością wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i innymi chorobami wątroby, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu - w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe - pierwotny hiperaldosteronizm. Leczenie dzieci należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry. Dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży są ograniczone.
Zakres wskazań objętych refundacją	- We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Spironolakton jest kompetycyjnym antagonistą receptora aldosteronu; wiąże się on w sposób kompetycyjny z receptorami w kanalikach dystalnych nerki, zapobiegając syntezie białka kluczowego dla transportu jonów K⁺ i Na⁺. Spironolakton wywiera działanie moczopędne i oszczędzające potas, zwiększa wydalanie sodu i wody, zatrzymując jednocześnie potas i magnez. Spironolakton hamuje również w korze nadnerczy biosyntezę aldosteronu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Efekt działania spironolaktonu zależy od aldosteronu: im wyższe stężenie aldosteronu w organizmie, tym skuteczniejsza jest odpowiedź na spironolakton.
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.04.2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2016

* Produkty lecznicze Spironol i Verospiron są wskazane do stosowania we wskazaniach: zastoinowa niewydolność serca; marskość wątroby z wodobrzuszem i obrzękiem; wodobrzusze w przebiegu nowotworu złośliwego; zespół nerczycowy, diagnostyka i leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu; leczenie nadciśnienia tętniczego, jako dodatkowy produkt leczniczy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe.

Produkt leczniczy Spironolactone Medreg jest wskazany do stosowania w: leczeniu opornego na leczenie obrzęku związanego z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby z wodobrzuszem i obrzękami, wodobrzuszu w przebiegu nowotworu złośliwego, zespołem nerczycowym, diagnostyce i leczeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu, nadciśnieniu tętniczym.

pierwotne.

Źródło: ChPL Finospir

Tabela 3. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną goserelina na przykładzie produktu leczniczego Reseligo

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę, kod ATC: L02AE03
Substancja czynna	octan gosereliny
Droga podania	droga podskórna
Dawkowanie	Dorośli Jeden implant produktu Reseligo, 3,6 mg, podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni. Populacja pediatryczna Produkt Reseligo nie jest wskazany do stosowania u dzieci.
Wskazanie zarejestrowane	- Leczenie raka gruczołu krokowego; - Zaawansowany rak piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne; - jako alternatywa dla chemioterapii w standardowym leczeniu wczesnego raka piersi z dodatkimi receptorami estrogenowymi (ER) u kobiet w okresie przed- i około menopauzalnym. - w leczeniu endometriozy. - celu wstępnego ścięćcia endometrium przed zabiegiem ablacji lub resekcji.

	- włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością. - rozród wspomagany: zahamowanie czynności przysadki jako przygotowanie do superowulacji.
Zakres wskazań objętych refundacją	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy* Nowotwory złośliwe - Rak prostaty* Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli** Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.^
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Goserelina (D-Ser(But)6 Azgly10 LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet.</i>
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2015.

* dotyczy Reseligo 3,6 mg, Xanderla, Zoladex

** dotyczy Xanderla

^ dotyczy Reseligo 10,8 mg, Reseligo 3,6 mg, Zoladex, Zoladex LA, Xanderla, Xanderla LA

Źródło: ChPL Reseligo

Tabela 4. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną leuprorelina na przykładzie produktu leczniczego Eligard 22,5 mg

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Kod ATC: L02A E02
Substancja czynna	octan leuproreliny
Droga podania	podskórna
Dawkowanie	<i>Dorośli mężczyźni</i> <i>Eligard 22,5 mg powinien być stosowany pod nadzorem personelu służby zdrowia o odpowiednim doświadczeniu w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.</i> <i>Eligard 22,5 mg stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu leuproreliny przez trzy miesiące.</i> <i>Dzieci i młodzież</i> <i>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eligard 22,5 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.</i>
Wskazanie zarejestrowane	Eligard 22,5 mg jest wskazany w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.
Zakres wskazań objętych refundacją	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Octan leuproreliny jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach u mężczyzn. Działanie to przemija po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie występujący hormon, a czas potrzebny do uzyskania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych pacjentów.</i>
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 kwietnia 2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2012

Źródło: ChPL Eligard 22,5 mg

Tabela 5. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną triptorelina na przykładzie produktu leczniczego Diphereline SR 3,75 mg

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: analogi gonadoliberyny; tryptorelina; kod ATC: L02 AE 04
--	--

Substancja czynna	Octan tryptoreliny
Droga podania	Wstrzyknięcie domięśniowe
Dawkowanie	- Rak gruczołu krokowego: Możliwe są dwa schematy dawkowania: wstrzyknięcie podskórne Diphereline 0,1 mg o natychmiastowym uwalnianiu jeden raz na dobę przez kolejne 7 dni, a następnie jedno wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75 w dniu ósmym, co cztery tygodnie lub wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75, co cztery tygodnie. - Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne: Jedno wstrzyknięcie Diphereline SR 3,75 co cztery tygodnie. - Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego (przed 8 rokiem życia u dziewcząt i przed 10 rokiem życia u chłopców): Leczenie dzieci za pomocą tryptoreliny powinno odbywać się pod wszechstronnym nadzorem endokrynologa dziecięcego albo pediatry lub endokrynologa z doświadczeniem w leczeniu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego. Dzieci o masie ciała powyżej 30 kg: jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 4 tygodnie (28 dni). Dzieci o masie ciała od 20 do 30 kg: dwie trzecie dawki przy wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie (28 dni), tj. podawać dwie trzecie objętości przygotowanej zawiesiny. Dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: połowa dawki przy wstrzyknięciu domięśniowym co 4 tygodnie (28 dni), tj. podawać połowę objętości przygotowanej zawiesiny. Leczenie należy przerwać w momencie rozpoczęcia fizjologicznego wieku dojrzewania u chłopców i dziewcząt oraz nie zaleca się kontynuowania leczenia u dziewcząt w okresie wzrastania kości w wieku powyżej 12-13 lat. Dostępne są ograniczone dane dotyczące optymalnego czasu przerwania leczenia u chłopców w oparciu o wiek kostny, jednak zaleca się przerwanie leczenia u chłopców w okresie wzrastania kości w wieku od 13 do 14 lat. - Endometrioza: jedno wstrzyknięcie Diphereline SR 3,75 co 4 tygodnie. - Włóknakiomięśniaki macicy: Diphereline SR 3,75 powinno się podawać co cztery tygodnie. U pacjentek u których planowany jest zabieg chirurgiczny, leczenie prowadzi się przez 3 miesiące. Natomiast u pacjentek nie kwalifikujących się do operacji leczenie ogranicza się do sześciu miesięcy. - Niepłodność u kobiet: Podaje się jedną fiolkę Diphereline SR 3,75 domięśniowo w drugim dniu cyklu.
Wskazanie zarejestrowane	- Rak gruczołu krokowego. - Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne. - Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego (przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców). - Endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna (stadium od I do IV). - Włóknakiomięśniaki macicy. - Niepłodność u kobiet. *
Zakres wskazań objętych refundacją	<u>Diphereline SR</u>: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty <u>Gonapeptyl Daily</u>: Desensybilizacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykli; Pacjenci zakwalifikowani do programu polityki zdrowotnej: leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028. <u>Diphereline SR i Gonapeptyl Daily</u>: Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny. W rzeczywistości w badaniach in vitro i in vivo uzyskano różne siły działania tryptoreliny, w zależności od modelu eksperymentalnego do 100-krotnie wyższe od siły działania naturalnego neuropeptydu. Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że po krótkiej fazie pobudzenia, trwającej około jednego tygodnia, podawanie tryptoreliny wywiera hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zahamowania aktywności gonad. Efekt ten utrzymuje się przez cały czas stosowania leczenia. Dodatkowo obserwacje na zwierzętach wykazały, że tryptorelina wywiera bezpośredni wpływ na gonady poprzez zmniejszenie wrażliwości obwodowych receptorów GnRH.</i>
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 kwiecień 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 grudzień 2008 r.

* Drugi refundowany produkt leczniczy zawierający triptorelinę, Gonapeptyl Daily wskazany jest do desensytyzacji przysadki mózgowej i zapobiegania przedwczesnemu, nagłemu zwiększeniu aktywności hormonu luteinizującego (LH) u kobiet, u których dokonuje się kontrolowanej hiperstymulacji jajników w ramach technik wspomaganego rozrodu (ang. Assisted Reproductive Technologies, ART)

Źródło: ChPL Eligard 22,5 mg

5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Spironolakton, goserelina, triptorelina i leuprorelina nie były dotychczas oceniane przez AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

6. Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowana populacja pacjentów obejmuje osoby transseksualne (ICD-10: F64.0).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., we wskazaniu zgodnie z ICD-10: F64.0 Transseksualizm, obecnie refundowane są leki zawierające substancje czynne: cyproteroni acetat, estradiolum (w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, estradiol stosowany jest w terapii hormonalnej u trans-kobiet, jednak jest niewystarczający do obniżenia stężenia testosteronu do poziomów charakterystycznych dla kobiet – wytyczne wskazują na potrzebę stosowania leczenia wspomagającego, w tym leków o działaniu antyandrogenowym (spironolakton, octan cyproteronu) oraz analogów gonadoliberyny (GnRH). Spironolakton stanowi alternatywę dla octanu cyproteronu i różni się od niego zakresem działań niepożądanych, ponadto z uwagi na ryzyko wystąpienia oponiaka w przypadku octanu cyproteronu, spironolakton zalecany jest przy długotrwałej terapii hormonalnej. Analogi gonadoliberyny (GnRH) są przez wytyczne wskazywane także jako leczenie stosowane celem zahamowania dojrzewania u nastolatków.

7. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych, do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

W przekazanej wraz ze zleceniem MZ korespondencji z dnia 6.01.2025 r., prof. dr hab. n. med. Robert Spaczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie w endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości wskazał¹, że:

”Rozpoczęcie działań w formie medycznych interwencji afirmujących płeć u osób transpłciowych i niebinarnych (TGD - transgender and gender diverse) może polegać na następującej hormonoterapii prowadzonej pod kontrolą doświadczzonego specjalisty:

a) u transpłciowych kobiet

a.1 terapia antyandrogenami:

spironolakton (100-300 mg/d),

octan cyproteronu (10-50 mg/d),

agonista GnRH (NIE ANTAGONISTA) (m.in. goserelina, triptorelina, leuprorelina – forma depot 3,5-3,75 mg IM co 1 mc lub 10,8-11,25 mg IM co 3 mce),

a.2 terapia estrogenami (estradiol doustnie 2-6mg/d, estradiol przeskrórne plastry 0,025-0,2 mg/d co 3-7 dni, estradiol żele lub aerozol 1-2 aplikacje /d),

b) u transpłciowych mężczyzn:

b.1 terapia androgenami:

testosteron przezskórny żel (50-100 mg/d),

dekanian/heptanian testosteronu 50–100 mg SC co 7-10 dni lub 100–200 mg IM co 2 tyg.,

undecylan testosteronu 1000 mg IM co 12 tyg.

W związku z powyższym istnieją przesłanki do rozszerzenia wskazań poza rejestracyjne (off-label) polegających na dodaniu wskazania: F64.0 (wg ICD-10) – Transpłciowość dla wszystkich wymienionych powyżej substancji czynnych.”

Z kolei prof. zw. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki, Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii przekazał w piśmie do MZ z dnia 4.12.2024 r., że:

„Ad. 1. Uznaję za zasadne poszerzenie wskazań off-label dla leków z substancjami czynnymi spironolactonum oraz grupy antagonistów GnRH (goserelinum, leuprorelinum) dlatego, że antyandrogeny i agoniści analogów gonadoliberyny stosowane są w terapii hormonalnej transkobiet.

Ad. 2. Proponuję dodanie wskazań pozarejestracyjnych o kod F64.0 dla następujących preparatów: estradiol, estradiol – system transdermalny, estradiol żel, estradiol aerozol, walerian estradiolu (dostępne w Polsce w połączeniu z prasteronem), octan cyproteronu, triptorelina, testosteron, testosteron żel.

(...) Uzasadnienie dotyczące punktu 1 i 2 pisma obszernie przedstawia rozdział dotyczący farmakoterapii dysforii płciowej w podręczniku „Farmakoterapia zaburzeń seksualnych”, wydanym przez PZWL w 2021 r.”

Natomiast dr n. med. Aleksandra Lewandowska (Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży) przedstawiła stanowisko, iż:

„Mając na uwadze wydane standardy [1²] postępowania leczniczego wobec niepełnoletnich pacjentów z diagnozą F64.0, gdzie:

¹ Prof. Robert Spaczyński zaznaczył, że przy formułowaniu stanowiska posługiwał się najnowszymi, opublikowanymi opiniami gremiów eksperckich w tym : Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego (Recommendations of the Polish Sexological Society on medical care in transgender adults – position statement of the expert panel -Psychiatr Pol 2021;55(3):701-708); Światowego Stowarzyszenia Specjalistów do Spraw Zdrowia Osób Transpłciowych (World Professional Association for Transgender Health, WPATH) – 8. Edycja standardów (International Journal of Transgender Health 2022, 23:sup1, S1-S259); Endocrine Society (Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/ Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab, 2017, 02(11):3869–3903)

² <https://www.centermed-poznan.pl/dokumenty/standardy-merytoryczne-II-i-III-poziom.pdf>

Standard 7: Wg standardów WPATH w przypadku chęci pacjenta do podjęcia tranzycji jako pierwsze powinny być podejmowane całkowicie odwracalne kroki (tranzycja społeczna, hormonalna supresja dojrzewania), a w następnej kolejności częściowo odwracalne (afirmatywna terapia hormonalna), na końcu nieodwracalne (zabiegi chirurgiczne). Konieczne jest objęcie psychoterapią nastolatków będących w procesie zmiany płci na każdym jej etapie, począwszy od etapu społecznej tranzycji.

Standard 8: Konieczna jest ocena gotowości psychicznej nastolatka do podejmowania każdego z kolejnych etapów zmiany płci. Dwa cele uzasadniają interwencję z użyciem hormonów hamujących dojrzewanie: (a) ich zastosowanie daje nastolatkom więcej czasu na pogłębioną ocenę swojej nienormatywności płciowej oraz innych problemów rozwojowych, (b) ich zastosowanie może ułatwić tranzycję przez zapobieżenie rozwojowi cech płciowych, które są trudne lub niemożliwe do odwrócenia, jeśli osoba nastoletnia nadal będzie dążyć do medycznej tranzycji. Należy zapewnić dokumentację specjalistom innych dziedzin zaangażowanych w proces opieki nad pacjentem.

Standard 9: Rola specjalisty zdrowia psychicznego w umożliwieniu podjęcia leczenia hormonalnego u nastolatka obejmuje: (a) potwierdzenie długotrwałego, stałego i intensywnego wzoru nonkonformizmu płciowego lub dysforii płciowej, (b) stwierdzenie nasilenia dysforii płciowej z początkiem dojrzewania płciowego, (c) zapewnienie, że jakiegokolwiek współistniejące problemy psychologiczne, medyczne lub socjalne, które mogłyby ingerować w leczenie, zostały zaopatrzone w stopniu umożliwiającym wdrożenie leczenia, (d) ocenę, czy nastolatek dysponuje wystarczającymi zdolnościami poznawczymi do wydania świadomej zgody na leczenie i zrozumiał warunki leczenia.

A zatem odnosząc się do powyższego zasadne jest poszerzenia wskazań off-label dla leków ze (...) substancjami czynnymi. (...)

8. Rekomendacje kliniczne

W dniach 5-6 maja 2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych dotyczących terapii hormonalnej u osób transpłciowych.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Seksuologiczne, <http://pts-seksuologia.pl/>
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, <https://www.ptendo.org.pl/>
- World Professional Association for Transgender Health, <https://wpath.org/>
- European Federation of Sexology, <https://europeansexology.com/>
- European Society of Endocrinology, <https://www.es-e-hormones.org/>
- International Society for Sexual Medicine, <https://www.issm.info/>
- Endocrine Society, <https://www.endocrine.org/>
- inne: google.scholar

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: transgender, gender identity, transsexual, gender identity disorder (GID), transpłciowość, tożsamość płciowa.

W ramach niniejszego raportu odnaleziono 6 dokumentów: stanowisko panelu polskich ekspertów autorstwa Gawlik-Starzyk et al. z 2025 r., polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego PTS 2020, międzynarodowe wytyczne WPATH (World Professional Association for Transgender Health) 2022 (stanowiące aktualizację wytycznych z 2012 r.), wytyczne przygotowane przez hiszpańskich ekspertów (Moral-Martos 2022), wytyczne grupy roboczej ekspertów ze Słowacji 2023 oraz międzynarodowe wytyczne Endocrine Society z 2017 r.

W polskich wytycznych z 2025 r. wskazuje się, że analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) (GnRHa) są preferowane do tłumienia/blokowania dojrzewania niezależnie od płci przypisanej przy urodzeniu. Jako analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRHa) stosowane w interwencjach hormonalnych w celu zahamowania/zablokowania dojrzewania u nastolatków wymieniane są: octan euproreliny, triptorelina i goserelina. Octan cyproteronu i spironolakton wskazywane są jako opcje terapeutyczne u młodzieży AMAB (ang. assigned male at birth).

Wytyczne PTS z 2020 r. zalecają stosowanie substytucji hormonalnej w ramach działań afirmujących płeć, nie wskazują jednak konkretnych substancji czynnych.

Wytyczne WPATH 2022 r. wskazują, aby nie stosować skoniugowanych estrogenów w leczeniu hormonalnym potwierdzającym płeć, w przypadku gdy estradiol jest dostępną formą terapii. Ponadto zaleca się, aby przepisywane były leki obniżające poziom testosteronu (octan cyproteronu, spironolakton lub agoniści GnRH) osobom transpłciowym i osobom innej płci posiadającym jądra, które przyjmują estrogeny w ramach przyjętego planu leczenia hormonalnego, gdzie istotne jest leczenie danej osoby pod kątem stężenia hormonów płciowych u kobiet cisplciowych.

W hiszpańskich wytycznych z 2022 r. w celu zahamowania dojrzewania u młodzieży transseksualnej wymieniane są: analogi GnRH (preferowane opcje terapeutyczne: octan triptoreliny lub leuprolid; alternatywnie: triptorelina). Spironolakton oraz octan cyproteronu wymieniane są jako alternatywna opcja terapii w celu zahamowania dojrzewania na późnych etapach.

Wytyczne grupy roboczej słowackich ekspertów jako rekomendowane opcje terapii hormonalnej dla transpłciowych kobiet wymieniają spironolakton, octan leuprolidu, triptorelinę oraz goserelinę. Analogi gonadoliberyny (GnRH) wymieniane są również przez wytyczne Endocrine Society z 2017 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Wytyczne polskie	

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych														
Gawlik-Starzyk et. al. 2025 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<u>Ramowe wytyczne dotyczące procesu opieki zdrowotnej dorastających osób transpłciowych (T) i niebinarnych (NB) doświadczających dysforii płciowej — stanowisko panelu eksperckiego</u> Interwencje hormonalne w celu zahamowania dojrzewania mogą być zalecane, jeśli (...): nastolatek rozpoczął dojrzewanie (co najmniej stadium B2/G2 według skali Tannera); Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) (GnRHa) są preferowane do tłumienia/blokowania dojrzewania niezależnie od płci przypisanej przy urodzeniu. Należy je stosować przez co najmniej sześć miesięcy i zaleca się ich kontynuowanie po wdrożeniu interwencji hormonalnych potwierdzających płęć (głównie u AMAB, tj. dziewcząt transseksualnych). Po odstawieniu GnRH (bez uwzględnienia GAHI) dojrzewanie następuje zgodnie ze schematem dla płci przypisanej przy urodzeniu. Stosowanie progestagenów innych niż octan cyproteronu (szczególnie u nastolatków AFAB (ang. assigned female at birth) w celu zahamowania krwawienia miesiączkowego) lub antyandrogenów (octan cyproteronu, spironolakton) u nastolatków AMAB (ang. assigned male at birth) jest farmakologiczną metodą hamowania dojrzewania, alternatywą dla GnRH (często niedostępną, o rzadkich działaniach niepożądanych, słabej skuteczności). <u>Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (gonadoliberyny) (GnRHa) stosowane w interwencjach hormonalnych w celu zahamowania/zablokowania dojrzewania u nastolatków</u> (przerwa między dawkami może wymagać skrócenia w zależności od indywidualnego podejścia) <table border="1" data-bbox="451 714 1447 1368"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th><th>Potencjalne ryzyko/działania niepożądane</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Proszek octanu leuproreliny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 7,5 mg i.m. co 4 tygodnie lub 22,5 mg domięśniowo co 12 tygodni</td><td>Objawy klimakteryjne: uderzenia gorąca, bóle głowy, niestabilność emocjonalna. Niekorzystne zmiany w składzie ciała: wzrost tkanki tłuszczowej, spadek beztłuszczowej masy ciała.</td></tr> <tr> <td>Implant octanu leuproreliny 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie lub 11,25 mg s.c. co 12 tygodni.</td><td>Spadek gęstości mineralnej kości, nieosiągnięcie prognozowanej szczytowej masy kostnej (ryzyko jest mniejsze, jeśli wprowadzono GAHI).</td></tr> <tr> <td>Triptorelina 3,75 mg s.c. co 4 tygodnie lub 11,25 mg s.c. co 12 tygodni.</td><td>Potencjalne ryzyko nieosiągnięcia prognozowanego wzrostu końcowego Wzrost BMI</td></tr> <tr> <td>Goserelina 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie lub 10,8 mg s.c. co 12 tygodni.</td><td>Jeśli interwencja hormonalna potwierdzająca płęć zostanie wprowadzona bezpośrednio po lub w trakcie stosowania GnRH (w celu zahamowania dojrzewania na początkowych etapach procesu), może być trudno uzyskać gamety do procedur wspomaganego rozrodu na późniejszym etapie (wpływ samego GnRH na oś hormonalną jest uważany za odwracalny). Dziewczęta/kobiety transpłciowe: słaby rozwój zewnętrznych narządów płciowych, co może utrudniać zabiegi chirurgiczne potwierdzające płęć. Nieznane skutki dla rozwoju funkcji umysłowych/poznawczych.</td></tr> </tbody> </table> Oczekiwane/potencjalne korzyści z zastosowania powyższych interwencji: - Zahamowanie dojrzewania, zahamowanie rozwoju niepożądanych cech płciowych (u chłopców transpłciowych: zahamowanie rozwoju/powiększenia piersi, żeńskiego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, krwawienia miesiączkowego; u dziewcząt transpłciowych: zahamowanie wzrostu zewnętrznych narządów płciowych, zmiany wysokości głosu, męskich cech i wzoru włosów). - Zmniejszenie dysforii płciowej, poprawa funkcjonowania, zmniejszenie zachowań autoagresywnych, zmniejszenie lęku i depresji. - Zmniejszenie zakresu kolejnych interwencji chirurgicznych wymaganych w celu zmniejszenia dysforii płciowej. - Możliwe stopniowe zwiększanie dawki hormonów płciowych w celu wywołania dojrzewania. <u>Antyandrogeny stosowane u młodzieży AMAB (ang. assigned male at birth)</u> <table border="1" data-bbox="451 1709 1447 1986"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th><th>Potencjalne działania niepożądane</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Octan cyproteronu - dawka preferowana < 10 mg/dobę p.o. (tabletki 50 mg); można rozważyć 1/4 tabletki co drugi dzień.</td><td>Ryzyko wystąpienia oponiaka wzrasta wraz ze wzrostem dawki skumulowanej (udokumentowane ryzyko po długotrwałym leczeniu dawką ≥ 25 mg/dobę) Opóźnione tempo wzrostu Zmniejszenie BMD Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych</td></tr> </tbody> </table>	Interwencja	Potencjalne ryzyko/działania niepożądane	Proszek octanu leuproreliny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 7,5 mg i.m. co 4 tygodnie lub 22,5 mg domięśniowo co 12 tygodni	Objawy klimakteryjne: uderzenia gorąca, bóle głowy, niestabilność emocjonalna. Niekorzystne zmiany w składzie ciała: wzrost tkanki tłuszczowej, spadek beztłuszczowej masy ciała.	Implant octanu leuproreliny 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie lub 11,25 mg s.c. co 12 tygodni.	Spadek gęstości mineralnej kości, nieosiągnięcie prognozowanej szczytowej masy kostnej (ryzyko jest mniejsze, jeśli wprowadzono GAHI).	Triptorelina 3,75 mg s.c. co 4 tygodnie lub 11,25 mg s.c. co 12 tygodni.	Potencjalne ryzyko nieosiągnięcia prognozowanego wzrostu końcowego Wzrost BMI	Goserelina 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie lub 10,8 mg s.c. co 12 tygodni.	Jeśli interwencja hormonalna potwierdzająca płęć zostanie wprowadzona bezpośrednio po lub w trakcie stosowania GnRH (w celu zahamowania dojrzewania na początkowych etapach procesu), może być trudno uzyskać gamety do procedur wspomaganego rozrodu na późniejszym etapie (wpływ samego GnRH na oś hormonalną jest uważany za odwracalny). Dziewczęta/kobiety transpłciowe: słaby rozwój zewnętrznych narządów płciowych, co może utrudniać zabiegi chirurgiczne potwierdzające płęć. Nieznane skutki dla rozwoju funkcji umysłowych/poznawczych.	Interwencja	Potencjalne działania niepożądane	Octan cyproteronu - dawka preferowana < 10 mg/dobę p.o. (tabletki 50 mg); można rozważyć 1/4 tabletki co drugi dzień.	Ryzyko wystąpienia oponiaka wzrasta wraz ze wzrostem dawki skumulowanej (udokumentowane ryzyko po długotrwałym leczeniu dawką ≥ 25 mg/dobę) Opóźnione tempo wzrostu Zmniejszenie BMD Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych
Interwencja	Potencjalne ryzyko/działania niepożądane														
Proszek octanu leuproreliny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: 7,5 mg i.m. co 4 tygodnie lub 22,5 mg domięśniowo co 12 tygodni	Objawy klimakteryjne: uderzenia gorąca, bóle głowy, niestabilność emocjonalna. Niekorzystne zmiany w składzie ciała: wzrost tkanki tłuszczowej, spadek beztłuszczowej masy ciała.														
Implant octanu leuproreliny 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie lub 11,25 mg s.c. co 12 tygodni.	Spadek gęstości mineralnej kości, nieosiągnięcie prognozowanej szczytowej masy kostnej (ryzyko jest mniejsze, jeśli wprowadzono GAHI).														
Triptorelina 3,75 mg s.c. co 4 tygodnie lub 11,25 mg s.c. co 12 tygodni.	Potencjalne ryzyko nieosiągnięcia prognozowanego wzrostu końcowego Wzrost BMI														
Goserelina 3,6 mg s.c. co 4 tygodnie lub 10,8 mg s.c. co 12 tygodni.	Jeśli interwencja hormonalna potwierdzająca płęć zostanie wprowadzona bezpośrednio po lub w trakcie stosowania GnRH (w celu zahamowania dojrzewania na początkowych etapach procesu), może być trudno uzyskać gamety do procedur wspomaganego rozrodu na późniejszym etapie (wpływ samego GnRH na oś hormonalną jest uważany za odwracalny). Dziewczęta/kobiety transpłciowe: słaby rozwój zewnętrznych narządów płciowych, co może utrudniać zabiegi chirurgiczne potwierdzające płęć. Nieznane skutki dla rozwoju funkcji umysłowych/poznawczych.														
Interwencja	Potencjalne działania niepożądane														
Octan cyproteronu - dawka preferowana < 10 mg/dobę p.o. (tabletki 50 mg); można rozważyć 1/4 tabletki co drugi dzień.	Ryzyko wystąpienia oponiaka wzrasta wraz ze wzrostem dawki skumulowanej (udokumentowane ryzyko po długotrwałym leczeniu dawką ≥ 25 mg/dobę) Opóźnione tempo wzrostu Zmniejszenie BMD Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych														

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych	
		Depresja, zmęczenie, hepatotoksyczność (ryzyko zależne od dawki, potencjalnie zagrażające życiu przy dawkach > 100 mg/dobę) Hiperprolaktynemia
	Spironolakton - 100-300 mg/dzień p.o. (rozpocząć od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać)	Hiperkaliemia Wielomocz Ryzyko odwodnienia Ryzyko niedociśnienia
	Interwencje hormonalne afirmujące płęć (maskulinizujące GAHI [mGAHI], feminizujące GAHI [fGAHI])	
	<u>GAHI: indukcja postępowania dla interwencji maskulinizujących u chłopców transpłciowych w oparciu o wytyczne Endocrine Society z 2017 r. (wskazana jest indywidualizacja postępowania w zależności od przebiegu interwencji).</u>	
	Rozpoczęcie interwencji maskulinizujących u chłopców transpłciowych:	
	estry testosteronu (np. enantat) i.m., eskalacja dawki co 6 miesięcy: 25 mg co 2 tygodnie — 50 mg co 2 tygodnie — 75 mg co 2 tygodnie — 100 mg co 2 tygodnie Dawka dla dorosłych: 100–200 mg co 2 tygodnie Jeśli terapia jest rozpoczynana po okresie dojrzewania (IV–V Tanner): 50 mg co 2 tygodnie przez 6 miesięcy, następnie 100 mg co 2 tygodnie	Działania niepożądane: • zmniejszona płodność/bezpłodność • polycytemia • trądzik • łysienie androgenowe • przyrost masy ciała/BMI (w okresie wzrostu) • dyslipidemia • bezdech senny • zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 (związane z przyrostem masy ciała) • nadciśnienie
	Niektórzy eksperci uważają, że lepiej jest stosować testosteron przezskórny (żel) w dawce początkowej 10 mg/dobę, którą należy zwiększać co 3–6 miesięcy, w zależności od etapu dojrzewania.	
	Siła zaleceń: nie przedstawiono	
PTS 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	<u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego dotyczące opieki nad zdrowiem dorosłych osób transpłciowych – stanowisko panelu ekspertów</u>	
	<u>Zalecenia dotyczące opieki nad zdrowiem dorosłych osób transpłciowych</u> Polskie Towarzystwo Seksuologiczne zaleca, żeby nie przedłużać nadmiernie procesu diagnostycznego. Zazwyczaj spełnienie powyższych celów zajmuje kilka miesięcy regularnych spotkań diagnostycznych i powinno być warunkiem rozpoczęcia medycznych działań afirmujących płęć (MDAP), to jest: substytucji hormonalnej i/lub chirurgicznych zabiegów korygujących. <u>Badania poprzedzające rozpoczęcie substytucji hormonalnej:</u> <u>A. Badania wymagane:</u> 1. Badanie podmiotowe (z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego). 2. Badanie fizykalne, w tym pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała i obwód talii) oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna. 3. Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, lipidogram, glikemia na czczo, profil wątrobowy (ALT, AST, GGTP i bilirubina) oraz stężenie kreatyniny, prolaktyny, LH, FSH, testosteronu i 17β-estradolu.(...) <u>C. Kontrolne badania w trakcie hormonoterapii:</u> 1. Przez pierwszy rok substytucji hormonalnej badania stężenia hormonów płciowych: testosteronu (u transpłciowych mężczyzn) i 17 β-estradolu (u transpłciowych kobiet) średnio co 3 miesiące. W kolejnych latach substytucji hormonalnej oznaczenia stężeń hormonów płciowych 1–2 razy w roku. 2. W przypadku transpłciowych mężczyzn poza oznaczeniami stężenia testosteronu także przede wszystkim ocena morfologii krwi obwodowej ze względu na ryzyko poliglobulii (co 3 miesiące przez pierwszy rok substytucji i 1–2 razy w roku w kolejnych latach). W przypadku transpłciowych kobiet poza oznaczeniami estradiolu także stężenie prolaktyny ze względu na ryzyko hiperprolaktynemii oraz rozwoju guza przysadki produkującego prolaktynę (prolaktynoma) w przebiegu stosowania estrogenów. Dodatkowo w przypadku stosowania antyandrogenów takich jak octan cyproteronu lub spironolakton, odpowiednio: transaminazy (ryzyko uszkodzenia wątroby) lub stężenie potasu (ryzyko hiperkaliemii). 3. Nie zaleca się wykonywania badań układu krzepnięcia przed ani w trakcie substytucji hormonalnej. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku stosowania doustnych estrogenów powinno być szacowane na podstawie wywiadu rodzinnego oraz obecności innych czynników ryzyka takich jak otyłość (BMI>30), palenie papierosów oraz wiek powyżej 40 roku życia.	

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	4. W przypadku pojawienia się krwawienia z dróg rodnych (u transpłciowych mężczyzn) konieczne jest wykonanie badania USG TV lub TA celem oceny grubości endometrium oraz badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy. 5. W przypadku transpłciowych kobiet do czasu orchidektomii zalecane jest samobadanie jąder. Dodatkowo w przypadku podejrzenia rozrostu gruczołu krokowego oznaczenie stężenia PSA oraz ultrasonograficzna jego ocena. <i>Siła zaleceń: nie przedstawiono</i>
Wytyczne zagraniczne	
WPATH (Coleman) 2022 (Świat) <u>Źródło finansowania:</u> projekt częściowo sfinansowany ze środków dotacji Fundacji Tawani. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	<u>Standardy opieki zdrowotnej osób transpłciowych oraz zróżnicowanych pod względem płci (ang. gender diverse), wersja 8</u> Terapia hormonalna Zalecenia (wybrane) - Zaleca się rozpoczęcie supresji hormonów dojrzewania u kwalifikujących się transpłciowych i zróżnicowanych płciowo nastolatków po wystąpieniu u nich pierwszych fizycznych zmian dojrzewania (stadium Tannera 2). - Zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia stosowali analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) w celu tłumienia endogennych hormonów płciowych u kwalifikujących się osób transpłciowych i osób o zróżnicowanej płci, u których wskazane jest blokowanie dojrzewania. - Zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia przepisywali progestyny (doustne lub wstrzykiwane depot) w celu zawieszenia okresu dojrzewania u kwalifikujących się transpłciowych i zróżnicowanych płciowo nastolatków, gdy agoniści GnRH nie są dostępni lub są zbyt drogie. - Zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia przeprowadzali regularne oceny kliniczne pod kątem zmian fizycznych i potencjalnych działań niepożądanych hormonów płciowych, w tym laboratoryjne monitorowanie hormonów płciowych co 3 miesiące w pierwszym roku terapii hormonalnej lub przy zmianach dawkowania do momentu osiągnięcia stabilnej dawki dla dorosłych, a następnie badania kliniczne i laboratoryjne raz lub dwa razy w roku po osiągnięciu dawki podtrzymującej dla dorosłych. - Zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia przepisywali estrogen przezskórny kwalifikującym się osobom transpłciowym i o zróżnicowanej płci, u których występuje wyższe ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, gdy zalecane jest leczenie estrogenem afirmującym płeć. - sugeruje się, aby pracownicy służby zdrowia nie przepisywali skoniugowanych estrogenów osobom transseksualnym i o odmiennej płci, gdy estradiol jest dostępny jako składnik leczenia hormonalnego potwierdzającego płeć; - zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia przepisywali leki obniżające poziom testosteronu (octan cyproteronu, spironolakton lub agoniści GnRH) dla kwalifikujących się osób transpłciowych i osób zróżnicowanych względem płci, które przyjmują estrogeny w ramach planu leczenia hormonalnego, jeśli celem leczenia danej osoby jest przybliżenie stężenia krążących hormonów płciowych u kobiet cisplciowych. - Zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia nie przepisywali etynyloestradiolu osobom transpłciowym i o zróżnicowanej płci w ramach leczenia hormonalnego afirmującego płeć. Siła zaleceń Zalecenia zostały oparte na wypowiedziach członków kapituły które przeszły proces przy zastosowaniu metody delfickiej, a następnie członkowie kapituły oceniali każde stwierdzenie, wykorzystując metodę GRADE. Stwierdzenia zostały skalsyfikowane jako: 1) silne („zalecamy”) i dotyczą tych interwencji/terapii/strategii, w przypadku których: - dowody są wysokiej jakości; - oszacowano efekt interwencji/terapii/strategii (tzn. istnieje wysoki stopień pewności, że efekty zostaną osiągnięte w praktyce); - istnieje niewiele minusów terapii/interwencji/strategii; - istnieje wysoki stopień akceptacji wśród świadczeniodawców i pacjentów lub osób, których dotyczy zalecenie; 2) słabe („sugerujemy”) i dotyczą tych interwencji/terapii/strategii, w przypadku których: - istnieją słabe punkty w bazie dowodowej; - istnieje pewien stopień wątpliwości co do wielkości efektu, którego można się spodziewać w praktyce; - istnieje potrzeba zrównoważenia plusów z wadami interwencji/terapii/strategii; prawdopodobnie są różne stopnie akceptacji wśród świadczeniodawców i pacjentów lub tych, dla których zalecenie ma zastosowanie.
Moral-Martos 2022 (Hiszpania) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej dla osób nieletnich transseksualnych, transpłciowych i o zróżnicowanej płci Należy rozważyć zahamowanie dojrzewania płciowego za pomocą analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) (etap 2 Tannera) i późniejszą terapię afirmującą płeć testosteronem lub estrogenem.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																											
Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Wiek rozpoczęcia terapii hormonalnej afirmującej płeć: rozpoczęcie przed 16 rokiem życia, staje się coraz częstszy w obecnej praktyce klinicznej. Obecnie zaleca się podejście zindywidualizowane, ponieważ nie ma dowodów empirycznych wspierających zalecenia dotyczące optymalnego wieku rozpoczęcia terapii estrogenowej lub testosteronowej. <u>Leki stosowane w celu zahamowania dojrzewania u młodzieży transseksualnej.</u> a) Analogi GnRH stosowane w leczeniu pierwszego rzutu w Hiszpanii: zalecane leczenie octanem triptoreliny lub leuprolidem w postaci 1-miesięcznej formuacji depot 3,75 mg (jeśli masa ciała < 20 kg: 70–100 µg/kg) drogą domięśniową co 28 dni lub 84-dniowej (12-tygodniowej) formuacji depot 11,25 mg. Jeśli pacjent nie reaguje (progresja drugorzędnych cech płciowych, utrzymywanie się miesiączki i/lub wykrywalne poziomy LH w osoczu), odstęp między miesięcznymi dawkami można skrócić do 21–25 dni, dawkę miesięczną zwiększyć do 160 µg/kg/28 dni lub odstęp między dawkami trymestralnymi można skrócić. b) Alternatywne interwencje: 6-miesięczna terapia triptoreliną (22,5 mg IM co 6 miesięcy) lub 6-miesięczna terapia leuprolidem (30 i 45 mg IM co 6 miesięcy). Istnieje mniej dowodów na skuteczność tych leków i są one rzadko stosowane. c) Alternatywne leki na zahamowanie dojrzewania w późnych etapach: Leki antyandrogenne (tylko u transkobiet po okresie dojrzewania): Spironolakton 25-50 mg/d ze stopniowym zwiększaniem do 100-300 mg/d doustnie w dawce pojedynczej lub podzielonej na kilka dawek. Niektóre wytyczne zalecają maksymalną dawkę 200 mg/d. Tabletki należy przyjmować z jedzeniem. Jeśli dawka przekracza 100 mg/d, należy ją podzielić na 2-4 mniejsze dawki podawane w ciągu dnia. Octan cyproteronu: należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia oponiaka, ponieważ chociaż jest niskie, wzrasta wraz ze skumulowaną dawką (duże dawki i przedłużony czas trwania leczenia), dlatego jego stosowanie zaleca się tylko wtedy, gdy inne opcje nie są możliwe lub są nieskuteczne, i tylko przez krótki okres, przy zalecanej maksymalnej dawce 25 mg/d dla osób trans. Octan cyproteronu jest skuteczniejszy niż analogi GnRH w zmniejszaniu spontanicznej erekcji, trądziku i hirsutyzmu. <table><tr><th>Efekty feminizacji u kobiet transseksualnych</th><th>Start</th><th>Szczyt</th></tr><tr><td>Redystrybucja tkanki tłuszczowej</td><td>3-6 mies.</td><td>2-3 lata</td></tr><tr><td>Spadek masy i siły mięśniowej</td><td>3-6 mies.</td><td>1-2 lata</td></tr><tr><td>Zmniejszone libido</td><td>1-3 mies.</td><td>3-6 mies.</td></tr><tr><td>Zmniejszona ilość spontanicznych erekcji</td><td>1-3 mies.</td><td>3-6 mies.</td></tr><tr><td>Rozwój piersi</td><td>3-6 mies.</td><td>2-3 lata</td></tr><tr><td>Zmniejszona objętość jąder</td><td>3-6 mies.</td><td>2-3 lata</td></tr><tr><td>Zmniejszona produkcja plemników</td><td>Nieznana</td><td>> 3 lat</td></tr><tr><td>Zmniejszony wzrost włosów końcowych</td><td>6-12 mies.</td><td>> 3 lat</td></tr></table> <i>Siła zaleceń: nie przedstawiono</i>	Efekty feminizacji u kobiet transseksualnych	Start	Szczyt	Redystrybucja tkanki tłuszczowej	3-6 mies.	2-3 lata	Spadek masy i siły mięśniowej	3-6 mies.	1-2 lata	Zmniejszone libido	1-3 mies.	3-6 mies.	Zmniejszona ilość spontanicznych erekcji	1-3 mies.	3-6 mies.	Rozwój piersi	3-6 mies.	2-3 lata	Zmniejszona objętość jąder	3-6 mies.	2-3 lata	Zmniejszona produkcja plemników	Nieznana	> 3 lat	Zmniejszony wzrost włosów końcowych	6-12 mies.	> 3 lat
Efekty feminizacji u kobiet transseksualnych	Start	Szczyt																										
Redystrybucja tkanki tłuszczowej	3-6 mies.	2-3 lata																										
Spadek masy i siły mięśniowej	3-6 mies.	1-2 lata																										
Zmniejszone libido	1-3 mies.	3-6 mies.																										
Zmniejszona ilość spontanicznych erekcji	1-3 mies.	3-6 mies.																										
Rozwój piersi	3-6 mies.	2-3 lata																										
Zmniejszona objętość jąder	3-6 mies.	2-3 lata																										
Zmniejszona produkcja plemników	Nieznana	> 3 lat																										
Zmniejszony wzrost włosów końcowych	6-12 mies.	> 3 lat																										
Izakova et. al. 2023 (Słowacja) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne grupy roboczej ekspertów Słowacja 2023 <u>Rekomendowane (wybrane) terapie hormonalne dla transpłciowych kobiet:</u> • Spironolakton – 100 – 300 mg (doustnie) • Octan leuprolidu – 3,75 mg / 30 dni (podanie podskórne) • Triptorelina – 1125 mg / 90 dni (podanie podskórne) • Goserelina – 3,6 mg / 30 dni lub 10,8 mg / 90 dni (podanie podskórne) <i>Siła zaleceń: nie przedstawiono</i>																											
Endocrine Society 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Endocrine Society oraz stowarzyszenia współfinansujące: AACE, ASA, ESPE, ESE, PES, WPATH	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia endokrynologicznego dysforii płciowej/ niezgodności płciowej <u>Leczenie młodzieży – przed i w okresie dojrzewania (wybrane zalecenia):</u> 1. Zaleca się, aby młodzież spełniająca kryteria rozpoznania dysforii płciowej lub niezgodności płciowej, zakwalifikowana do leczenia i wyrażająca na nie zgodę, była początkowo poddawana leczeniu polegającemu na zahamowaniu dojrzewania. (2 ⊕⊕○○) 2. Nie zaleca się leczenia blokującego dojrzewanie ani terapii hormonalnej afirmującej płeć u dzieci przed okresem dojrzewania z rozpoznaną dysforią płciową / niezgodnością płciową. (1 ⊕⊕○○) Zaleca się, aby leczenie supresyjne rozpoczynać po pojawieniu się pierwszych cech dojrzewania płciowego (stadium Tannera G2/B2). (2 ⊕⊕○○)																											

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																																				
Konflikt interesów: brak informacji	3. W razie wskazań klinicznych rekomenduje się stosowanie analogów gonadoliberyny (GnRH) w celu zahamowania dojrzewania płciowego. (1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) 4. W przypadku młodzieży, która wyraża chęć rozpoczęcia terapii hormonami płciowymi (o częściowo nieodwracalnym charakterze), zaleca się wdrażanie leczenia według schematu stopniowego zwiększania dawek, po potwierdzeniu utrzymywania się niezgodności płciowej oraz wystarczającej dojrzałości psychicznej do wyrażenia świadomej zgody. Większość młodzieży osiąga taką zdolność w wieku około 16 lat. (1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) 5. Zaleca się monitorowanie rozwoju dojrzewania co 3–6 miesięcy oraz wykonywanie badań laboratoryjnych co 6–12 miesięcy w trakcie leczenia hormonami płciowymi. (1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) W wytycznych przedstawiono protokół rozpoczynania terapii indukcji dojrzewania. W przypadku indukcji dojrzewania kobiet wymieniono: doustny i przezskórny 17β-estradiol. <u>Leczenie dorosłych (wybrane zalecenia):</u> 1. Rekomenduje się, aby przed rozpoczęciem terapii hormonalnej lekarze potwierdzili rozpoznanie dysforii płciowej/ niezgodności płciowej oraz spełnienie kryteriów kwalifikujących do leczenia endokrynologicznego. (1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) 2. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia hormonalnego lekarze ocenili i – jeśli to konieczne – wyleczyli współistniejące choroby mogące się nasilić w wyniku obniżenia poziomu hormonów endogennych lub stosowania hormonów zgodnych z płcią odczuwaną. (1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) 3. Sugeruje się, aby w trakcie leczenia hormonalnego lekarze monitorowali stężenia hormonów płciowych w celu potwierdzenia skutecznej supresji endogennych steroidów płciowych oraz utrzymania poziomów hormonów egzogennych w zakresie fizjologicznym odpowiadającym płci odczuwanej. (2 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) 4. Sugeruje się regularną ocenę kliniczną w kierunku oczekiwanych zmian fizycznych oraz potencjalnych działań niepożądanych związanych z terapią hormonalną z użyciem steroidów płciowych. Dodatkowo zaleca się kontrolę laboratoryjną stężenia hormonów płciowych co 3 miesiące w pierwszym roku leczenia u osób transpłciowych (zarówno trans mężczyzn, jak i trans kobiet), a następnie raz lub dwa razy w roku. (2 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) 5. Sugeruje się, aby u osób transpłciowych poddawanych terapii hormonalnej klinicyści oceniali czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego z wykorzystaniem profilu lipidowego na czczo, badań przesiewowych w kierunku cukrzycy i/lub innych odpowiednich narzędzi diagnostycznych. (2 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕) <u>Ogólne</u> 1. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia blokującego dojrzewanie u młodzieży, oraz przed wdrożeniem terapii hormonalnej zgodnej z odczuwaną płcią, zarówno u młodzieży jak i dorosłych, klinicyści informowali pacjentów i prowadzili z nimi konsultacje w zakresie dostępnych opcji zachowania płodności. (1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕). <u>Schematy leczenia hormonalnego</u> <table><tr><th>Grupa pacjentów</th><th>Lek</th><th>Dawkowanie</th></tr><tr><td rowspan="3">Transkobiety (AMAB)</td><td>Estradiol doustny</td><td>2,0–6,0 mg/dobę</td></tr><tr><td>Estradiol przezskórny (plaster)</td><td>0,1–0,4 mg/24 h</td></tr><tr><td>Estradiol iniekcyjny (i.m.)</td><td>5–30 mg co 2 tygodnie</td></tr><tr><td rowspan="3">Transkobiety (AMAB)</td><td>Spironolakton</td><td>100–300 mg/dobę</td></tr><tr><td>Cyproteron</td><td>25–50 mg/dobę</td></tr><tr><td>Analogi GnRH</td><td>Zależnie od preparatu</td></tr><tr><td rowspan="3">Transmężczyźni (AFAB)</td><td>Testosteron iniekcyjny (enantat/cypionian)</td><td>50–100 mg co tydzień lub 100–200 mg co 2 tygodnie</td></tr><tr><td>Testosteron przezskórny (żel)</td><td>2,5–10 g/dobę</td></tr><tr><td>Testosteron przezskórny (plaster)</td><td>2,5–7,5 mg/24 h</td></tr></table> <u>Transmężczyźni (AFAB):</u> Alternatywnie, w celu zahamowania miesiączkowania przed rozpoczęciem terapii testosteronem, możliwe jest zastosowanie analogów GnRH lub depotowego octanu medroksyprogesteronu. <u>Transkobiety (AMAB):</u> podawanie fizjologicznych dawek estrogenów jest niewystarczające do obniżenia stężenia testosteronu do poziomów charakterystycznych dla kobiet – większość badań wskazuje na konieczność stosowania leczenia wspomagającego, w tym leki o działaniu antyandrogenowym (spironolakton, octan cyproteronu) oraz analogi gonadoliberyny (GnRH). Zaleca się, aby stężenie estradiolu oraz testosteronu utrzymywać na poziomach typowych dla kobiet przedmenopauzalnych – odpowiednio 100–200 pg/mL dla estradiolu i <50 ng/dL dla testosteronu. <u>Wybrane efekty terapii hormonalnej wśród transmężczyzn i transkobiet</u> <table><tr><th colspan="3">Transmężczyźni (AFAB)</th><th colspan="3">Transkobiety (AMAB)</th></tr><tr><td>Efekt</td><td>Początek (miesiące)</td><td>Maksimum (lata)</td><td>Efekt</td><td>Początek (miesiące)</td><td>Maksimum (lata)</td></tr></table>	Grupa pacjentów	Lek	Dawkowanie	Transkobiety (AMAB)	Estradiol doustny	2,0–6,0 mg/dobę	Estradiol przezskórny (plaster)	0,1–0,4 mg/24 h	Estradiol iniekcyjny (i.m.)	5–30 mg co 2 tygodnie	Transkobiety (AMAB)	Spironolakton	100–300 mg/dobę	Cyproteron	25–50 mg/dobę	Analogi GnRH	Zależnie od preparatu	Transmężczyźni (AFAB)	Testosteron iniekcyjny (enantat/cypionian)	50–100 mg co tydzień lub 100–200 mg co 2 tygodnie	Testosteron przezskórny (żel)	2,5–10 g/dobę	Testosteron przezskórny (plaster)	2,5–7,5 mg/24 h	Transmężczyźni (AFAB)			Transkobiety (AMAB)			Efekt	Początek (miesiące)	Maksimum (lata)	Efekt	Początek (miesiące)	Maksimum (lata)
Grupa pacjentów	Lek	Dawkowanie																																			
Transkobiety (AMAB)	Estradiol doustny	2,0–6,0 mg/dobę																																			
	Estradiol przezskórny (plaster)	0,1–0,4 mg/24 h																																			
	Estradiol iniekcyjny (i.m.)	5–30 mg co 2 tygodnie																																			
Transkobiety (AMAB)	Spironolakton	100–300 mg/dobę																																			
	Cyproteron	25–50 mg/dobę																																			
	Analogi GnRH	Zależnie od preparatu																																			
Transmężczyźni (AFAB)	Testosteron iniekcyjny (enantat/cypionian)	50–100 mg co tydzień lub 100–200 mg co 2 tygodnie																																			
	Testosteron przezskórny (żel)	2,5–10 g/dobę																																			
	Testosteron przezskórny (plaster)	2,5–7,5 mg/24 h																																			
Transmężczyźni (AFAB)			Transkobiety (AMAB)																																		
Efekt	Początek (miesiące)	Maksimum (lata)	Efekt	Początek (miesiące)	Maksimum (lata)																																

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych					
	Tłustość skóry / trądzik	1–6	1–2	Zmniejszenie libido	1–3	3–6
	Owłosienie twarzy i ciała	6–12	4–5	Zmniejszenie spontanicznych erekcji	1–3	3–6
	Łysienie typu męskiego	6–12	Profilaktyka i leczenie zgodnie z zaleceniami stosowanymi u osób płci męskiej – biologicznej.	Zmniejszenie owłosienia twarzy i ciała	6–12	>3
	Zwiększenie masy i siły mięśniowej	6–12	2–5	Zmniejszenie przetłuszczania skóry	3–6	6–12
	Redystrybucja tkanki tłuszczowej	1–6	2–5	Wzrost tkanki gruczołu sutkowego	3–6	2–3
	Ustanie miesiączkowania	1–6	Obfite miesiączki wymagają diagnostyki i leczenia prowadzonego przez ginekologa.	Redystrybucja tkanki tłuszczowej	3–6	2–3
Sila zaleceń: 1 – zalecenie silne (wyrażenie „zalecamy”); 2 – zalecenie słabe (wyrażenie „sugerujemy”); Jakość dowodów: ⊕⊕⊕⊕ – bardzo niska jakość dowodów; ⊕⊕⊕⊖ – niska jakość dowodów; ⊕⊕⊕⊕⊖ – umiarkowana jakość dowodów; ⊕⊕⊕⊕⊕ – wysoka jakość dowodów.						

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ASA – American Society of Andrology; AFAB (ang. assigned female at birth) ; AMAB (ang. assigned male at birth); ESPE – European Society for Pediatric Endocrinology; ESE – European Society of Endocrinology; PES – Pediatric Endocrine Society; WPATH – World Professional Association for Transgender Health, GRADE – Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluations, GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. Gonadotropin-Releasing Hormone); PTS – Polskie Towarzystwo Seksuologiczne, WPATH – World Professional Association for Transgender Health

8.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających spironolakton, goserelinę, triptorelinę lub leuprorelinę we wskazaniu: transpłciowość przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 07.05.2025 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania wskazanych substancji czynnych w ocenianym wskazaniu.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Transpłciowość (ICD-10: F64.0)

9.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających spironolakton, goserelinę, leuprorelinę i tryptorelinę, stosowanych u osób z dysforią płciową/transkobiet/transmężczyzn. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.03.2025 r. Uzupełniające wyszukiwanie literatury prowadzono także przy użyciu wyszukiwarki internetowej (Google).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby transpłciowe.

Interwencja: terapia hormonalna z zastosowaniem spironolaktonu lub analogów gonadoliberyny (GnRH), w tym gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii hormonalnej w analizowanej populacji pacjentów. W celu oceny zasadności stosowania leczenia hormonalnego u osób transpłciowych poszukiwano badań, które odnosiłyby się do oceny wpływu leczenia hormonalnego na kliniczne punkty końcowe (ang. clinical end points), tj. śmiertelność/przeżycie, zachorowalność/wyleczenie (zachorowania na inne choroby), jakość życia.

Typ badań: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne); badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 12.2 do niniejszego opracowania.

9.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono 2 badania pierwotne dotyczące zastosowania terapii hormonalnej w procesie tranzycji płciowej:

- Angus 2024 – randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane w populacji osób transpłciowych rozpoczynających terapię feminizującą, którego celem była ocena wpływu octanu cyproteronu oraz spironolaktonu jako terapii stosowanych w skojarzeniu z estradiolem na rozwój piersi;
- Burinkul 2021 – randomizowane badanie kontrolowane z pojedynczo zaślepioną próbą, którego celem była ocena działania antyandrogennego spironolaktonu w skojarzeniu z estradiolem i octanu cyproteronu w skojarzeniu z estradiolem jako komponentów feminizującej terapii hormonalnej (HT) w populacji kobiet transpłciowych.

Ponadto, do niniejszego opracowania włączono 5 opracowań wtórnych:

- dotyczące stosowania leków androgennych:

- Gosikier 2024 – przegląd systematyczny i metaanaliza dot. szacowania zmian związanych ze stosowaniem hormonalnej terapii afirmującej płeć (w tym spironolaktonu jako terapii add-on) w zakresie parametrów laboratoryjnych obejmujących stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL oraz HDL a także trójglicerydów;
- Angus 2021 – przegląd systematyczny z udziałem populacji kobiet transpłciowych w wieku powyżej 16 lat dotyczący wpływu feminizującej terapii hormonalnej, w tym spironolaktonu, leuproreliny oraz octanu cyproteronu na skład ciała, wzrost piersi, likwidację owłosienia twarzy i ciała oraz poziom testosteronu w surowicy;
- Wilson 2020 – przegląd systematyczny dot. wpływu leków antyandrogennych na poziom prolaktyny, występowania hiperprolaktynemii oraz prolaktynomy u kobiet transpłciowych stosujących terapię estrogenową;

- dotyczące stosowania analogów gonadoliberyny (GnRH) u młodzieży transpłciowej w celu blokowania dojrzewania płciowego:

- Miroshnichenko 2025 – przegląd systematyczny i meta-analiza oceniająca i podsumowująca pewność dostępnych dowodów dotyczących wpływu leczenia blokującego dojrzewanie u osób doświadczających dysforii płciowej;
- Rew 2021 – przegląd systematyczny dot. oceny i syntezy danych odnośnie do ryzyka i korzyści ze stosowania analogów gonadoliberyny u młodzieży z dysforią płciową.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badań pierwotnych oraz wtórnych włączonych do przeglądu.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																														
Angus 2024 Angus 2024a <u>Źródło finansowania:</u> Austin Medical Research Foundation, Endocrine Society of Australia Postdoctoral Award oraz the Royal Australasian College of Physicians Foundation Cottrell Research Establishment Fellowship Award. <u>Konflikt interesów:</u> <u>przedstawiono informacje.</u>	<u>Typ badania:</u> randomizowane podwójnie zaślepienie, kontrolowane, przeprowadzone w Australii w latach 2020-2022. <u>Interwencja:</u> standardowa terapia estradiolem (EST)* + spironolakton (SPI) 100 mg doustnie raz dziennie. <u>Komparator:</u> standardowa terapia estradiolem (EST)* + octan cyproteronu (CPA) 12,5 mg doustnie raz dziennie. <u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, podczas którego oceniano: - odległość pierś-klatka piersiowa po 0,3 oraz 6 miesiącach; - objętość piersi po 0 oraz 6 miesiącach; - całkowite stężenie testosteronu po 0, 1, 2, 3 oraz 6 miesiącach; - dysforia płciowa po 0,3 oraz 6 miesiącach; <u>Analiza bezpieczeństwa:</u> stężenie potasu, mocznika i kreatyniny w surowicy, aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz prolaktyny były mierzone w 0., 1., 2., 3. i 6. miesiącu, z uwagi na teoretyczne ryzyko wystąpienia hiperkalemii i zaburzeń czynności nerek związanych ze SPI, a także hepatotoksyczności i hiperprolaktynemii związanych z CPA. <u>Randomizacja:</u> przeprowadzona przez niezależnego farmaceutę; uczestnicy byli przydzielani w stosunku 1:1 zgodnie z komputerowo wygenerowaną procedurą randomizacji. Randomizacja była stratyfikowana w blokach po 2 osoby na podstawie wieku wyjściowego (<27 lub ≥27 lat) oraz wskaźnika masy ciała (BMI) (<24,7 lub ≥24,7 kg/m²). Przedziały wiekowe i wartości BMI wykorzystane do podziału grup i ustalenia dawek leków oparto na medianach uzyskanych w badaniu Angus 2019.	<u>Kryteria włączenia:</u> osoby transpłciowe w wieku 18-40 lat rozpoczynające terapię estradiolem; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoczęcie terapii estradiolem > 6 tyg. przed włączeniem do badania; - istniejący hipogonadyzm (stężenie całkowitego testosteronu w surowicy <10 nmol/L przed rozpoczęciem terapii estradiolem); - wcześniejsze leczenie antyandrogenne; - przeciwwskazania do stosowania spironolaktonu lub octanu cyproteronu, oraz - planowana orchidektomia w czasie trwania badania, tj. 6 miesięcy. <u>Charakterystyka pacjentów (wybrane parametry):</u> <table><tr><th>Parametr*</th><th>EST+CPA</th><th>EST+SPI</th></tr><tr><td>Liczba chorych</td><td>32</td><td>31</td></tr><tr><td>Wiek [lata]</td><td>25.3 (22.0-29.0)</td><td>25.1 (21.9-27.8)</td></tr><tr><td>BMI [kg/m²]</td><td>25.7 (21.5-30.0)</td><td>24.6 (21.1-31.9)</td></tr><tr><td>Obwód piersi [cm]</td><td>97.3 (90.1-10.0)</td><td>92.7 (89.2-108.7)</td></tr><tr><td>Obwód klatki piersiowej [cm]</td><td>89.0 (83.0-98.3)</td><td>88.7 (83.3-100.8)</td></tr><tr><td>Odległość pierś-klatka piersiowa [cm]</td><td>6.0 (5.1-8.2)</td><td>5.8 (4.9-7.0)</td></tr><tr><td>Średnia objętość piersi [mL]</td><td>29.7 (13.4-58.8)</td><td>28.3 (10.9-69.7)</td></tr><tr><td>Stężenie estradiolu w surowicy [pmol/L]</td><td>117.0 (93.5-178.5)</td><td>127.5 (96.5-276.5)</td></tr><tr><td>Całkowite stężenie testosteronu [nmol/L]</td><td>17.6 (12.0-22.5)</td><td>15.9 (12.9-21.4)</td></tr></table> * wyniki przedstawione jako mediana (zakres)	Parametr*	EST+CPA	EST+SPI	Liczba chorych	32	31	Wiek [lata]	25.3 (22.0-29.0)	25.1 (21.9-27.8)	BMI [kg/m²]	25.7 (21.5-30.0)	24.6 (21.1-31.9)	Obwód piersi [cm]	97.3 (90.1-10.0)	92.7 (89.2-108.7)	Obwód klatki piersiowej [cm]	89.0 (83.0-98.3)	88.7 (83.3-100.8)	Odległość pierś-klatka piersiowa [cm]	6.0 (5.1-8.2)	5.8 (4.9-7.0)	Średnia objętość piersi [mL]	29.7 (13.4-58.8)	28.3 (10.9-69.7)	Stężenie estradiolu w surowicy [pmol/L]	117.0 (93.5-178.5)	127.5 (96.5-276.5)	Całkowite stężenie testosteronu [nmol/L]	17.6 (12.0-22.5)	15.9 (12.9-21.4)	<u>Punkty końcowe dot. skuteczności:</u> - I-rzędowe: - zmiana odległości pierś-klatka piersiowa (obliczana jako różnica między obwodem piersi a obwodem klatki piersiowej); - II-rzędowe: - zmiana szacowanej objętości piersi (oszacowane na podstawie zdjęć klinicznych, aplikacji Breast Idea Volume Estimator) - całkowite stężenie testosteronu w surowicy (<2 nmol/L - zakres typowy dla kobiet cisplciowych – kobiet, które urodziły się jako dziewczynki i identyfikują się jako kobiety); - kwestionariusz GPSQ dotyczący oceny dysforii płciowej;
Parametr*	EST+CPA	EST+SPI																															
Liczba chorych	32	31																															
Wiek [lata]	25.3 (22.0-29.0)	25.1 (21.9-27.8)																															
BMI [kg/m²]	25.7 (21.5-30.0)	24.6 (21.1-31.9)																															
Obwód piersi [cm]	97.3 (90.1-10.0)	92.7 (89.2-108.7)																															
Obwód klatki piersiowej [cm]	89.0 (83.0-98.3)	88.7 (83.3-100.8)																															
Odległość pierś-klatka piersiowa [cm]	6.0 (5.1-8.2)	5.8 (4.9-7.0)																															
Średnia objętość piersi [mL]	29.7 (13.4-58.8)	28.3 (10.9-69.7)																															
Stężenie estradiolu w surowicy [pmol/L]	117.0 (93.5-178.5)	127.5 (96.5-276.5)																															
Całkowite stężenie testosteronu [nmol/L]	17.6 (12.0-22.5)	15.9 (12.9-21.4)																															

Do populacji ITT włączono 63 uczestników (grupa cyproteronu: N=32, grupa **spironolaktonu**: N=31), natomiast do analizy per protocol włączono 55 uczestników (grupa octanu cyproteronu: N=28, grupa spironolaktonu: N=27).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Burinkul 2021 <u>Źródło finansowania:</u> badanie było wspierane i finansowane przez Ratchadapi-seksompotch Scholarship, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University <u>Konflikt interesów:</u> brak.	<u>Typ badania:</u> randomizowane, kontrolowane z pojedynczo zaślepioną próbą, przeprowadzone w okresie od czerwca 2019 do lutego 2020 roku. <u>Interwencja:</u> walerian estradiolu 4 mg/dobę + spironolakton 100 mg/dobę lub octan cyproteronu 25 mg/dobę <u>Okres obserwacji:</u> Pomiar skutków ubocznych i ocena wyników odbywały się w 4 i 12 tygodniu. Poziom potasu i enzymy wątrobowe były mierzone podczas każdej wizyty kontrolnej w celu wykrycia hiperkaliemii i hepatotoksyczności.	<u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety transpłciowe w wieku 18-40 lat; - bez orchidektomii bądź operacji afirmującej płeć; - bez chorób psychicznych i zdiagnozowanych innych stanów neurologicznych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Z badania wykluczono osoby: - z okresem wyplukiwania leków antyandrogennych krótszym niż 3 miesiące; lub - które miały choroby związane z większym ryzykiem działań niepożądanych wynikających ze stosowania terapii hormonalnej obejmującej żylną chorobę zakrzepowozatorową, cukrzycę, chorobę wątroby czy nerek; - z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych podczas rejestracji, który obejmował poziom: - testosteronu w zakresie żeńskim w chwili włączania (< 50 ng/dl); - transaminaz w surowicy (2-krotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych); - współczynnika przesączania kłębuszkowego < 30 mL/min; - z hiperkaliemią (stężenie potasu w surowicy >5,0 nmol/L; - z hiperprolaktynią (prolaktyna > 25 ng/ml); <u>Kryteria wykluczenia uczestników w trakcie trwania badania:</u> - zidentyfikowanie słabego przestrzegania zaleceń lekarskich (poniżej 80%); - identyfikacja rozwinięcia się poważnych działań niepożądanych lub wystąpienie nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wskazanych powyżej. <u>Do badania włączono N=52 transpłciowe kobiety (po 26 w każdej grupie)</u> Na podstawie komputerowej randomizacji typu block-of-four uczestników przydzielono do dwóch grup badawczych w stosunku 1:1, tj. po 26 osób do każdej grupy.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> zmiana poziomu testosteronu po zastosowanym leczeniu po 12. tyg. w stosunku do wartości wyjściowych. <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> Ilość wolnego testosteronu, estradiolu, prolaktyny i profil lipidowy po zakończeniu terapii; częstość porannej erekcji ocenianej jako ilość w ciągu tygodnia;

Angus 2019: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6612061/>;

* ustandaryzowaną terapię estradiolem rozpoczęto od podawania doustnego walerianianu estradiolu w dawce 4 mg na dobę lub równoważnej dawki przezskórnej, w zależności od preferencji uczestnika i lekarza. Dawkę estradiolu stopniowo zwiększano w 1., 2. i 3. miesiącu, aby osiągnąć stężenie estradiolu w surowicy w zakresie 250–600 pmol/L;

CPA – octan cyproteronu (ang. cyproteroni acetate), SPI – spironolakton; EST – estradiol; HT – hormonoterapia (ang. hormone therapy); GPSQ – kwestionariusz dot. oceny dysforii płciowej; BMI – wskaźnik masy ciała;

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
Leki androgenne		
Gosikier 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Częściowo sfinansowane przez Kaiser Permanente Bernard J. Tyson School of Medicine. Praca realizowana była w ramach projektu naukowego studenta medycyny. <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała powiązania finansowe lub zawodowe z instytucjami finansującymi badania.	<u>Kryteria włączenia:</u> • badania obserwacyjne oraz randomizowane badania kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów transpłciowych i różnorodnopłciowych (TGD), otrzymujących feminizującą terapię hormonalną afirmującą płeć GAHT) zawierającą estradiol lub maskulinizującą terapię hormonalną z testosteronem; • badania, które raportowały parametry wyjściowe, jak i w określonych punktach czasowych, tj. 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 lub 60 miesięcy po rozpoczęciu GAHT; <u>Kryteria wykluczenia:</u> • badania nie przedstawiające wyników będących przedmiotem analizy; nie zawierających wartości laboratoryjnych zarówno przed, jak i po rozpoczęciu GAHT, nie uwzględniających z góry określonych punktów czasowych; • badania, w których uczestnicy nie byli wcześniej leczeni hormonalnie na początku badania; • badania, w których brakowało danych niezbędnych do metaanalizy (np. oszacowania punktowego lub wariancji); • populacja badana obejmująca osoby poniżej 18 r.ż. <u>Przeszukane bazy:</u> Ovid MEDLINE, Embase, SCOPUS, CINAHL oraz Web of Science od 1990 r. Aby uwzględnić najnowsze publikacje, zastosowano tę samą strategię i słowa kluczowe do aktualizacji przeglądu w bazie Ovid MEDLINE dla badań opublikowanych w okresie od 20 lipca 2021 do 27 lutego 2024 roku. <u>Data wyszukiwania:</u> 20.07.2021 r. – wyszukiwanie pierwotne	Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy było oszacowanie zmian w czasie związanych z hormonalną terapią afirmującą płeć (GAHT) w zakresie czterech parametrów laboratoryjnych: cholesterolu całkowitego, frakcji LDL (LDL-C), frakcji HDL (HDL-C) oraz trójglicerydów. Do przeglądu włączono 36 badań, z czego 17 publikacji dotyczyło populacji transmężczyzn (TM), 8 – transkobiet (TF), a 11 publikacji TM i TF. 4 publikacje raportowały wyniki dla spironolaktonu jako terapii add-on z estradiolem/ skonjugowanymi estrogenami (Allen 2020), z różnymi formami estradiolu (Deutsch 2016), Fernandez 2016, Prior 1989). <u>Wyniki (dla podgrupy uwzględniającej spironolaktone jako terapii add-on):</u> Po 12 miesiącach terapii nie odnotowano istotnych zmian w zakresie cholesterolu całkowitego ani trójglicerydów w żadnej z grup. W odniesieniu do HDL-C, w grupie CPA zaobserwowano nieistotny spadek (–2,1 mg/dL; 95% CI: –7,2 do 3,1; I² = 75%), natomiast w grupie spironolaktonu – istotny statystycznie wzrost (4,2 mg/dL; 95% CI: 0,5 do 7,8; I² = 0%). W grupie CPA nie stwierdzono istotnych zmian poziomu LDL-C, natomiast dla spironolaktonu nie raportowano odrębnych wyników w tym zakresie.
Angus 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Stypendia finansowane przez Australian Commonwealth Government. Royal Australasian College of	<u>Kryteria włączenia:</u> • badania z udziałem kobiet transpłciowych w wieku, w którym najczęściej rozpoczyna się terapię hormonalną potwierdzającą płeć tj. 16 lat i więcej; • osiągnięcie feminizacji (zmiany wielkości piersi, składu ciała, owłosienia na twarzy lub ciele) lub zmiany stężenia testosteronu	Celem przeglądu systematycznego przeprowadzonego z zastosowaniem wytycznych PRISMA była synteza dostępnych dowodów w celu określenia względnej skuteczności antyandrogenów w wywoływaniu klinicznie istotnej feminizacji. Do przeglądu włączono 4 badania, obejmujące 263 pacjentów. <u>Badania włączone do przeglądu w których jedną z interwencji stanowił spironolaktone:</u> • Jain et al (2019) – porównywane interwencje: estradiol + spironolaktone 100-200 mg + octan medroksyprogesteronu 5-10 mg dziennie lub octan medroksyprogesteronu 150 mg

Badanie	Metodyka	Wyniki
Physicians Fellows Research Entry Scholarship, Australian Government National Health and Medical Research Council Early Career Fellowship, Viertel Charitable Foundation Clinical Investigator Award, Endocrine Society of Australia Postdoctoral Award and the Royal Australasian College of Physicians Foundation.	w surowicy, z samym estradiolem lub alternatywnym antyandrogenem; • badania opublikowane w języku angielskim w recenzowanym czasopiśmie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • streszczenia konferencji, opisy przypadków, recenzje; • publikacje z punktami końcowymi oraz komparatorami niezgodnymi z kryteriami włączenia; • terapia androgenowa niewłaściwie opisana; • brak pełnych tekstów. <u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE i PsycINFO za okres od momentu powstania do 16 kwietnia 2020 r. <u>Data wyszukiwania:</u> nie podano.	• Angus et al (2019) – porównywane interwencje: octan cyproteronu 25-50 mg + estradiol; w porównaniu ze spironolaktonem 87,5-200 mg + estradiol w porównaniu ze estradiolem w monoterapii. Skuteczność: Zebrane wyniki pokazują, że dodanie octanu cyproteronu (podobnie jak leuprolidu i octanu medroksyprogesteronu) może być bardziej skuteczne niż sam spironolakton lub estradiol w hamowaniu stężenia całkowitego testosteronu w surowicy. Stężenie całkowitego testosteronu w surowicy zmniejszyło się z $16,3 \pm 8,3$ nmol/L do $0,7 \pm 1,0$ nmol/L w ciągu 12 miesięcy w grupie stosującej CPA o dawce 50 mg/dzień ($p < 0,05$) i z $22,2 \pm 7,6$ nmol/L do $0,7 \pm 0,3$ nmol/L w ciągu 12 miesięcy w grupie stosującej leuprolid ($p < 0,05$), odnotowane zmiany były statystycznie istotne w stosunku do stężenia początkowego, ale nie uzyskano istotnej różnicy między grupami. Natomiast zgodnie z badaniem przeprowadzonym w grupie 80 kobiet transpłciowych leczonych samym estradiolem ($n=21$), estradiolem i spironolaktonem (mediana dawki 100 mg/ dobę) ($n=38$) lub estradiolem połączonym z CPA (mediana dawki 50 mg/ dobę) ($n=21$) wykazano istotnie niższą medianę stężenia całkowitego testosteronu w surowicy u osób leczonych CPA (0,8 nmol/L), w porównaniu ze spironolaktonem (2,0 nmol/L) i samym estradiolem 10,5 nmol/L ($p=0,005$, po dostosowaniu do stężenia estradiolu w surowicy, dawki estradiolu, dawki spironolaktonu, dawki CPA i wieku). Zmiany składu ciała wydają się podobne u transseksualnych kobiet leczonych estradiolem i dodatkowo octanem cyproteronu czy leuprolidem. Nie zidentyfikowano badań zgodnych z kryteriami włączenia do przeglądu, które oceniały wpływ antyandrogenów na rozwój piersi lub zmniejszenie owłosienia twarzy i ciała. Autorzy badania wskazali, że nadal nie wiadomo, który antyandrogen jest najskuteczniejszy w osiąganiu feminizacji, w tym wzrostu piersi, redystrybucji tkanki tłuszczowej oraz redukcji owłosienia twarzy i ciała. Octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu oraz leuprolid wskazano jako bardziej skuteczne w stosunku do spironolaktonu w hamowaniu całkowitego stężenia testosteronu w surowicy. W celu optymalizacji stosowania antyandrogenów u kobiet transpłciowych konieczne są dalsze badania z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Bezpieczeństwo: Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych: estradiol i octan cyproteronu.
Wilson 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Przegląd został przeprowadzony na zlecenie World Professional Association for Transgender Health (WPATH).	<u>Kryteria włączenia:</u> • badania oceniające wpływ terapii antyandrogennych u kobiet transpłciowych na poziom prolaktyny, występowanie hiperprolaktynemii lub obecność prolaktynomy potwierdzonej obrazowo. • czas trwania terapii hormonalnej wynoszący co najmniej 3 miesiące; • badania niezależnie od języka publikacji i projektu badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • badania będące opisami przypadków. <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed Embase, PsycInfo z pierwotną datą odcięcia do lipca 2018 r. W maju 2020 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania z użyciem ukierunkowanej strategii. Dodatkowo przeanalizowano bibliografię powiązanych	Celem przeglądu było systematyczne podsumowanie dowodów dotyczących wpływu leków antyandrogennych na poziom prolaktyny, występowanie hiperprolaktynemii oraz prolaktynomy u kobiet transpłciowych stosujących terapię estrogenową. Do przeglądu włączono 17 badań (16 publikacji) – 8 prospektywnych kohort, 8 retrospektywnych, 1 badanie przekrojowe. <u>Badania włączone do przeglądu w których jedną z interwencji stanowił spironolakton:</u> • Olson-Kennedy 2018 – spironolakton vs analog GnRH + estrogen; • Bisson 2018 – spironolakton + estrogen doustny lub przezskórny • Jain 2019 – estradiol + spironolakton 100-200 mg + octan medroksyprogesteronu 5-10 mg dziennie lub octan medroksyprogesteronu 150 mg • Fung 2016 – spironolakton + estrogen doustny lub przezskórny. Wyniki: - poziom prolaktyny: spośród siedmiu badań prospektywnych oraz sześciu badań retrospektywnych, cyproteron stosowano w 11 badaniach, spironolakton – w 4. badaniach, a goserelinę w 1. badaniu. We wszystkich badaniach prospektywnych z wyjątkiem jednego (z gosereliną) wykazano IS wzrost poziomu prolaktyny - wzrost ten wynosił od 152% do 297% w przypadku stosowania cyproteronu i do 45% przy terapii skojarzonej ze spironolaktonem (brak IS, $p = 0,10$).

Badanie	Metodyka	Wyniki
	przeglądów systematycznych, bibliografie prac naukowych autorstwa członków zespołu odpowiedzialnego za rozdział dotyczący terapii hormonalnej w ramach ósmej wersji Standardów Opieki WPATH (SOC8) oraz ręcznie przeszukano czasopismo International Journal of Transgender Health (wcześniej International Journal of Transgenderism). <u>Data wyszukiwania:</u> nie podano.	W badaniach retrospektywnych wyniki były zróżnicowane – wykazywały zarówno istotny wzrost poziomu prolaktyny, jak i brak istotnych zmian w zależności od zastosowanego schematu terapii. Jedno z badań wykazało, że poziom prolaktyny był istotnie wyższy u osób przyjmujących cyproteron + estrogen w porównaniu z osobami stosującymi spironolakton + estrogen ($p < 0,001$). Inne badanie wykazało, że stosowanie spironolaktonu i estrogenów nie spowodowało istotnych zmian w poziomie prolaktyny. - występowanie hiperprolaktynemii: brak jednoznacznych wniosków dot. wpływu terapii na występowanie hiperprolaktynemii (niewystarczająca siła dowodów). - obecność prolaktynomy (guza prolaktynowego): brak jednoznacznych wniosków dot. wpływu terapii na obecność prolaktynomy (niewystarczająca siła dowodów). Wnioski: poziom prolaktyny może być podwyższony u kobiet transpłciowych stosujących jednocześnie estrogeny i antyandrogen (niska siła dowodów). Wśród kobiet transpłciowych przyjmujących estrogeny, poziom prolaktyny wzrósł o ponad 100% przy stosowaniu octanu cyproteronu oraz do 45% przy stosowaniu spironolaktonu. Brak możliwości oddzielenia wpływu antyandrogenów od terapii estrogenowej, ponieważ większość pacjentek stosowała leczenie skojarzone.
Analogi gonadoliberyny		
Miroshnichenko 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Przegląd został sfinansowany przez Society for Evidence-based Gender Medicine (SEGM) oraz Uniwersytet McMaster na podstawie umowy badawczej pomiędzy jednostkami. <u>Konflikt interesów:</u> niektórzy autorzy przeglądu oraz autorzy protokołu byli wcześniej zaangażowani we współpracę z organizacją sponsorującą (SEGM), m.in. poprzez świadczenie usług metodologicznych, tworzenie treści na potrzeby platformy internetowej lub otrzymanie zwrotu kosztów publikacyjnych. Część osób wyrażała również publiczne opinie na temat interwencji afirmujących płeć. Żadne z tych zaangażowań nie miało wpływu na przebieg analizy ani jej wyniki.	<u>Kryteria włączenia:</u> • typy badań – RCT, porównawcze badania obserwacyjne, badania typu przed-po dotyczące analizowanej interwencji i porównań. W szczególnych przypadkach włączono także serie przypadków odnoszące się do danej interwencji. W przypadku, gdy dane dotyczące określonego wyniku nie były dostępne w badaniach porównawczych lub przed-po, uwzględniono wszystkie kwalifikujące się serie przypadków raportujące ten wynik. Do przeglądu włączono jedynie pełnotekstowe publikacje w języku angielskim; • <u>populacja</u> – osoby poniżej 26 r.ż., u których rozpoznano, stwierdzono, które same identyfikowały się lub zostały zidentyfikowane przez rodzica jako doświadczające dysforyi płciowej, zaburzenia tożsamości płciowej lub niezgodności płciowej, bądź które identyfikowały się jako osoby transpłciowe lub niebinarne; badania w których średni wiek uczestników był niższy niż 26 lat. • <u>interwencja</u> – badania oceniające badania oceniające wpływ jakichkolwiek leków blokujących dojrzewanie; • <u>komparator</u> – brak leczenia farmakologicznego (np. terapia psychologiczna, brak interwencji); w przypadku badań typu seria przypadków grupa porównawcza nie była wymagana;	Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy była ocena oraz syntetyczne podsumowanie pewności dostępnych dowodów dotyczących wpływu leczenia analogami gonadoliberyny (GnRH) blokującymi dojrzewanie u osób doświadczających dysforyi płciowej. Do przeglądu włączono 10 badań – 3 badania obserwacyjne porównawcze oraz 7 badań typu przed-po (w tym 2 badania zaklasyfikowane jako opis przypadku). <u>Charakterystyka populacji:</u> średni wiek uczestników w momencie rozpoczęcia leczenia hamującego dojrzewanie miścił się w zakresie od $12,93 \pm 2,52$ do $16,48 \pm 1,26$ roku życia. <u>Wyniki:</u> 1) badań obserwacyjnych porównawczych: - funkcjonowanie globalne oceniane za pomocą skali Children's Global Assessment Scale (CCGA po 12 miesiącach: przeprowadzona metaanaliza danych sugerowała, że średnia zmiana wyniku w grupie otrzymującej leczenie analogami gonadoliberyny mogła być wyższa o 7,67 pkt (95% CI: -2,00; 17,34, n=2 badania) – bardzo niska jakość dowodów; - depresja oceniana po 12 miesiącach za pomocą skali Centre for Epidemiology Studies Depression Scale – Revised (zakres 0-60, wyższe wartości oznaczają większe nasilenie depresji): u osób AFAB – brak IS spadku objawów depresji ($r^2 = 0,09$; $b = -0,02$; $p=0,95$); u osób AMAB – możliwy był spadek nasilenia objawów depresyjnych ($r^2 = 0,52$; $b = -2,41$; $p=0,008$) – autorzy wskazują na dużą niepewność uzyskanych wyników. 2) badań typu przed-po (wyniki uzyskane pomiędzy 12. a 36. miesiącem terapii): - dysforya płciowa oceniana z wykorzystaniem skali Utrecht Gender Dysphoria Scale (zakres 1-5; wyższe wartości – większa dysforya): wyniki metaanalizy sugerują, że po zastosowaniu leków blokujących dojrzewanie dysforya płciowa mogła być nieznacznie niższa w porównaniu do wartości wyjściowych (standaryzowana zmiana średnia: 0,01 niższa; 95% CI: od 0,40 niżej do 0,19 wyżej, n=2 badania) – nie można wnioskować o przyczynowym wpływie interwencji; - funkcjonowanie globalne oceniane za pomocą skali CCGA - funkcjonowanie po leczeniu mogło być nieco wyższe niż przed interwencją (średnia zmiana: +3,63 punktu; 95% CI: od 3,17 do 4,09 punktów, n=2 badania) – bardzo niska pewność dowodów;

Badanie	Metodyka	Wyniki
	• <u>wyniki</u> - do analizy włączono badania raportujące poniższe wyniki, pod warunkiem że okres obserwacji był krótko- (≤ 6 miesięcy) lub długoterminowy (≥ 12 miesięcy): nasilenie dysforyi płciowej (mierzone w dowolny sposób przez autorów badań), zgony samobójcze, ogólne funkcjonowanie (oceniane dowolną metodą przez badaczy), depresja (mierzona w dowolny sposób), dysfunkcje seksualne o podłożu fizjologicznym (np. brak erekcji, dyspareunia, problemy związane z suchością i degeneracją błon śluzowych, anorgazmia), przejście do terapii hormonalnej afirmującej płeć, gęstość mineralną kości (BMD). <u>Kryteria wykluczenia</u>: brak informacji; <u>Przeszukane bazy</u>: Medline Embase, PsycInfo, Social Sciences Abstracts, Contemporary Women's Issues, LGBTQ+ Source, Sociological Abstracts, Studies on Women, Gender Abstracts oraz Google Scholar, od początku ich istnienia do września 2023 roku. Przeszukiwanie to stanowiło część szerszego wyszukiwania źródeł przeprowadzonego w ramach innego, powiązanego przeglądu systematycznego. <u>Data wyszukiwania</u>: nie podano.	- depresja oceniana za pomocą Beck Depression Inventory (zakres 0-63): mogła być niższa po interwencji w porównaniu z okresem przed jej wdrożeniem (średnia zmiana: $-3,36$; 95% CI: $-3,69$ do $-3,03$, $n=1$ badanie) - bardzo niska pewność dowodów; - gęstość mineralna kości - biodro mierzona za pomocą densytometrii DXA: gęstość mineralna kości w obrębie biodra mogła ulec obniżeniu po leczeniu (średnia zmiana: $-0,71$; 95% CI: $-1,09$ do $-0,33$, $n=2$ badania) – bardzo niska pewność dowodów. - gęstość mineralna kości – odcinek lędźwiowy kręgosłupa: po leczeniu mogła być niższa niż przed jego rozpoczęciem (średnia zmiana: $-0,72$; 95% CI: $-0,91$ do $-0,54$, $n=5$ badań) – bardzo niska jakość dowodów; - gęstość mineralna kości – szyjka kości udowej: mogła być niższa po leczeniu w porównaniu do wartości wyjściowej (średnia zmiana: $-0,70$; 95% CI: $-1,11$ do $-0,29$, $n=2$ badania) – bardzo niska pewność dowodów; 3) opisu przypadków (okres obserwacji od 12 do 36 miesięcy): - przejście do terapii hormonalnej afirmującej płeć: 92% osób, które otrzymały leki blokujące dojrzewanie, nastąpiło przejście do terapii hormonalnej afirmującej płeć (proporcja: 0,92; 95% CI: 0,53–0,99; $n = 2$ badania). Pewność dowodów dotyczących tego wyniku oceniono jako bardzo niską i nie można wnioskować o przyczynowym wpływie interwencji. Także przy ocenie w 12. miesiącu obserwacji, jakość dowodów była bardzo niska. W odniesieniu do częstości występowania tego wyniku po zastosowaniu leków blokujących dojrzewanie, pewność dowodów oceniono jako niską <u>Wnioski</u>: Najlepsze dostępne dowody dotyczące skutków stosowania leków blokujących dojrzewanie (analogów gonadoliberyny) u osób z dysforią płciową cechowały się w większości bardzo niską pewnością, co uniemożliwia jednoznaczne wykluczenie zarówno potencjalnych korzyści, jak i zagrożeń.
Rew 2021 <u>Źródło finansowania</u>: brak <u>Konflikt interesów</u>: brak	<u>Kryteria włączenia</u>: • oryginalne badania o charakterze jakościowym lub ilościowym (np. badania obserwacyjne, przekrojowe, studia przypadków); • publikacje napisane w języku angielskim; • populacja obejmowała młodzież we wczesnym okresie dojrzewania (około 10–14 lat), która samodzielnie identyfikowała się jako osoby transpłciowe, lub miała medycznie rozpoznaną dysfориę płciową; • badanie odnosiło się do stosowania leków blokujących dojrzewanie (analogi GnRH); • autorzy badania identyfikowali i opisywali przynajmniej jedno potencjalne ryzyko lub korzyść związane z interwencją. <u>Kryteria wykluczenia</u>: artykuły redakcyjne, listy do redakcji, przeglądy systematyczne, publikacje zawierające wyłącznie opinie; <u>Przeszukane bazy</u>: LGBT Life, PsychINFO, PubMed, Web of Science <u>Data wyszukiwania</u>: nie podano.	Celem przeglądu systematycznego była ocena i synteza danych dotyczących ryzyka i korzyści ze stosowania blokerów dojrzewania (GnRH) u młodzieży z dysforią płciową. <u>Charakterystyka populacji</u>: Wiek uczestników mieścił się w przedziale 9-35 lat. Większość uczestników w badaniu (71%) musiała mieć rozpoznaną dysfориę płciową jako warunek kwalifikacji do leczenia. Leczenie lekami blokującymi dojrzewanie rozpoczynano zazwyczaj w stadiach Tannera 2-4. Do przeglądu włączono 9 publikacji, obejmujących: - badania prospektywne – de Vries 2011 (leczenie analogami gonadoliberyny); Schagen 2016 (leczenie triptoreliną) - badania retrospektywne – Khatchadourian (leczenie analogami GnRH: 14 z 15 osób AFAB przeszło na terapię testosteronem, z czego 7 z nich kontynuowało leczenie GnRH; 11 osób AMAB rozpoczęło terapię estrogenową); Klaver 2018 (analogi GnRH + terapia hormonalna afirmująca płeć włączona w wieku 16 lat); Nahata 2017 (leczenie analogami GnRH); Vlot 2017 (leczenie triptoreliną, w wieku 16 lat włączono testosteron lub estradiol) - badania typu „case study” – Cohen-Kettenis 2021 (leczenie triptoreliną, w wieku 18,6 lat zakończono leczenie triptoreliną i rozpoczęto terapię estrami testosteronu), Schneider 2017 (leczenie leupreliną); - jedno badanie przekrojowe – Turban 2020 (w artykule nie podano stosowanego leczenia). Jakość dowodów oceniano jako niską lub umiarkowaną. <u>Wyniki</u>: - poprawa funkcjonowania psychicznego, w tym zmniejszenie objawów depresji oraz problemów emocjonalnych i behawioralnych (np. spadek objawów depresji według Youth Self Report) (de Vries 2011); - poprawa globalnego funkcjonowania psychicznego oceniana m.in. za pomocą CGAS (Children's Global Assessment Scale); wzrost średniego wyniku z 65,0 do 75,0 pkt po 12 miesiącach leczenia (de Vries 2011);

Badanie	Metodyka	Wyniki
		- zmniejszenie ryzyka prób samobójczych w dorosłości u osób, które otrzymały GnRHa w młodości (proporcja prób samobójczych: 3,5% w grupie otrzymującej GnRHa vs. 13,4% w grupie nieleczonej) (Turban 2020); - zachowanie normatywnego tempa wzrostu i masy ciała w perspektywie długoterminowej (Cohen-Kettenis 2011); - brak klinicznie istotnych zaburzeń funkcji nerek i wątroby (Schagen 2016); - lepsze wyniki pooperacyjne u osób AFAB po mastektomii (Khatchadourian 2014); - wahania nastroju, chwiejność emocjonalna zgłaszana przez pacjentów lub ich rodziny (Khatchadourian 2014); - spowolnienie wzrostu liniowego (średnia roczna zmiana wysokości ciała: 2,4 cm u osób przyjmujących GnRHa vs. 5,0 cm przed terapią) (Schagen 2016); - wzrost masy tłuszczowej i spadek beztłuszczowej masy ciała (Klaver 2018 oraz Schagen 2016); - zmniejszenie tempa mineralizacji kości, szczególnie w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (Z-score w obrębie L1–L4 po 24 mies. terapii: –1,3 SD) (Vlot 2017); - spadek wskaźników obrotu kostnego: np. stężenie P1NP spadło o 36% w ciągu 12 miesięcy terapii (Vlot 2017); - pojedynczy przypadek spadku ilorazu inteligencji (zmiana IQ: –11 punktów w ciągu 2 lat terapii) (Schneider 2017); <u>Wnioski:</u> Chociaż część badań wskazuje na poprawę funkcjonowania psychicznego i potencjalne korzyści psychospołeczne związane z leczeniem analogami GnRH, jednocześnie istnieją obawy dotyczące wpływu terapii na wzrost, skład ciała oraz gęstość mineralną kości. Jakość dostępnych dowodów jest ograniczona i nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności interwencji.

CPA – octan cyproteronu, GHT – terapia hormonalna potwierdzająca płeć, AFAB – osoba przypisana do płci żeńskiej przy urodzeniu, AMAB – osoba przypisana do płci męskiej przy urodzeniu, LDL-C – cholesterol frakcji LDL, HDL-C – cholesterol frakcji HDL, TM – mężczyzna transpłciowy, TF – kobieta transpłciowa, GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (lub jego analogi);

9.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Angus 2024 / Angus 2024b

Celem badania była ocena wpływu stosowania **spironolaktonu** oraz octanu cyproteronu na rozwój piersi u osób transpłciowych rozpoczynających terapię feminizującą z użyciem estradiolu. Po 6 miesiącach terapii, IS różnic pomiędzy grupami nie zaobserwowano w zakresie odległości pomiędzy piersią a klatką piersiową ($p=0,6$), szacowanej objętości piersi ($p=0,3$), zmiany wyników kwestionariusza GPSQ oceniającego dysforyę płciową, nasilenia objawów depresyjnych wg kwestionariusza PHQ-9, ani stężenia potasu w surowicy ($p=0,2$). Analizy eksploracyjne wykazały zależność pomiędzy zmianą średniej szacowanej objętości piersi a wiekiem (wzrost o 3,49 ml na każdy dodatkowy rok życia; $p=0,02$) oraz stężeniem estradiolu w surowicy (wzrost o 0,11 ml na każdy 1 pmol/l wzrostu stężenia estradiolu w surowicy; $p=0,003$). Średni poziom całkowitego testosteronu w surowicy wynosił $1,48 \pm 3,45$ nmol/L w grupie otrzymującej octan cyproteronu oraz $4,15 \pm 5,38$ nmol/L w grupie **spironolaktonu** po 6 miesiącach, jednak średnia różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Octan cyproteronu IS częściej prowadził do obniżenia stężenia testosteronu w surowicy do poziomu <2 nmol/L, $p=0,008$) w porównaniu do **spironolaktonu**, oraz wyższych stężeń prolaktyny po 6 miesiącach leczenia ($609,88 \pm 201,42$ mIU vs $292,46 \pm 134,81$ mIU, $p<0,001$). **Spironolakton** częściej powodował wyższe stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

Stosowanie terapii feminizującej wiązało się również z wydłużeniem średniego skorygowanego odstępu QT (czas repolaryzacji serca mierzony EKG) w obu badanych grupach o 19,1 ms ($p<0,001$), nie odnotowano jednak IS różnicy pomiędzy grupami osób leczonych **spironolaktonem** a CPA w skojarzeniu z estradiolem.

Burnikul 2021

Celem badania było porównanie działania antyandrogennego **spironolaktonu** i octanu cyproteronu w skojarzeniu z estradiolem wśród populacji kobiet transpłciowych. Po 12. tyg zmiana poziomu testosteronu w grupie stosujących octan cyproteronu (558,0 ng/dL, IQR: 352,0-783,3) była istotnie statystycznie wyższa ($p<0,001$) niż w grupie stosującej **spironolakton** (226,2 ng/dL (IQR: -4,3-480,1). Odsetek uczestników, którzy osiągnęli poziom testosteronu w zakresie żeńskim (<50 ng/dL) był znacznie wyższy w przypadku octanu cyproteronu (90%) w porównaniu z grupą stosującą **spironolakton** (19%).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa utrata libido była najczęstszym działaniem niepożądanym stwierdzonym w obu grupach. Innymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były: tkliwość piersi, mialgia i zwiększona częstotliwość oddawania moczu. Wszystkie te działania były dobrze tolerowane przez uczestników badania. Poważne działania niepożądane wynikające ze stosowania octanu cyproteronu zaobserwowano u dwóch osób. U jednej z nich zaobserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Uczestniczka miała 10-krotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST i ALT) stwierdzony w ocenie laboratoryjnej w 4. tygodniu podczas przeprowadzanych badań kontrolnych. Dalsze badania i ocena przez gastroenterologa wykazały niezdiagnozowaną infekcję wirusowego zapalenia wątroby typu B. Po wycofaniu się z badania, enzymy wątrobowe wróciły do normy osiągając poziom wyjściowy, bez jakiegokolwiek leczenia, co sugerowało rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby. Hiperprolaktynemia została natomiast rozpoznana pod koniec okresu badania u drugiej uczestniczki stosującej octan cyproteronu, która odmówiła dalszego udziału w badaniu.

9.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

Poniżej zamieszczono informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL produktów leczniczych zawierających spironolactonum, goserelinum, leuprorelinum i triptorelinum. Występowanie i częstość działań niepożądanych różni się dla poszczególnych produktów leczniczych i populacji osób leczonych (mężczyźni vs. kobiety, dorośli vs. dzieci).

Tabela 9 Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu spironolactonum wg ChPL Finospir, Spironol, Spironolactone Medreg, Verospiron

Produkt leczniczy	Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $1<10$)
Finospir; tabletki 25 mg, 50 mg, 100 mg*	brak	ból głowy; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; nudności; biegunka; wymioty; suchość skóry; kurcze mięśni; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy;

Produkt leczniczy	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
		ginekomastia; tkliwość piersi; zaburzenia miesiączkowania; impotencja; senność;
Spironolactone Medreg; tabletki powlekane 25 mg	Hiperkaliemia	Splątanie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nudności, wysypka, świąd, kurcze mięśni, ostra niewydolność nerek, ginekomastia ^{^^} , ból piersi, złe samopoczucie
Verospiron; tabletki 25 mg, kapsułki twarde 50 i 100 mg	hiperkaliemia ^{**} ; niemiarkowosc; oslabienie libido; zaburzenia erekcji; ginekomastia (u mężczyzn); tkliwość piersi; ból piersi (u mężczyzn); powiększenie piersi; zaburzenia miesiączkowania	Hiperkaliemia ^{**} ; splątanie; zawroty głowy; nudności; wymioty; świąd; wysypka; kurcze mięśni; ostra niewydolność nerek; bezpłodność [^] , złe samopoczucie;

* w przypadku leczenia może nastąpić ryzyko wystąpienia hiperkaliemii;

** u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u pacjentów stosujących jednocześnie produkty zawierające potas;

*** u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów stosujących inhibitory ACE;

[^] w przypadku stosowania dużych dawek (450 mg na dobę);

^{^^} ginekomastia może pojawić się w związku ze stosowaniem spironolaktonu. Rozwój wydaje się być związany zarówno z dawką, jak i czasem trwania leczenia i zwykle jest odwracalny po odstawieniu spironolaktonu. W rzadkich przypadkach może utrzymywać się powiększenie piersi.

W przypadku produktu leczniczego Spironol zawierającego substancję czynną spironolactonum zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych (bez podanie częstości występowania): samopoczucie; łagodne nowotwory piersi; zaburzenia układu pokarmowego; nudności; leukopenia (w tym agranulocytoza); trombocytopenia; zaburzenia czynności wątroby; zaburzenia elektrolitowe; hiperkaliemia; kurcze mięśni nóg; zawroty głowy; zmiany libido; splątanie; zaburzenia miesiączkowania; ból piersi; zespół Stevensa-Johnsona (SJS); martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN); wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS); łysienie; nadmierne owłosienie; świąd; wysypka; pokrzywka; ostra niewydolność nerek.

Tabela 10. Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu goserelinum wg ChPL Zoladex, Reseligo, Xanderla

Produkt leczniczy	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
Zoladex LA; 10,8 mg	zmniejszenie popędu płciowego; zaczerwienienie twarzy; nadmierna potliwość; zaburzenia erekcji;	zaburzona tolerancja glukozy; zmiany nastroju, w tym depresja; niewydolność serca; zawał mięśnia sercowego; parestezje; ucisk na rdzeń kręgowy; nieprawidłowe ciśnienie krwi; wysypka; ból kości; ginekomastia; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, ból, obrzęk, krwawienie); redukcja wysycenia mineralnego kości; zwiększenie masy ciała;
Zoladex; 3,6 mg	Mężczyźni zmniejszenie popędu płciowego; zaczerwienienie twarzy; nadmierna potliwość; zaburzenia erekcji Kobiety zmniejszenie popędu płciowego; zaczerwienienie twarzy; nadmierna potliwość; trądzik; suchość pochwy; powiększenie sutków; reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. zaczerwienienie, ból, obrzęk, krwawienie)	Mężczyźni zaburzona tolerancja glukozy; zmiany nastroju, w tym depresja; parestezje; ucisk na rdzeń kręgowy; niewydolność serca; zawał mięśnia sercowego; nieprawidłowe ciśnienie krwi; wysypka; ból kości; ginekomastia; reakcje w miejscu wstrzyknięcia; redukcja wysycenia mineralnego kości; zwiększenie masy ciała Kobiety zmiany nastroju, w tym depresja; parestezje; nieprawidłowe ciśnienie krwi; wysypka; łysienie; ból stawów; efekt flary; ból guza (na początku leczenia); redukcja wysycenia mineralnego kości; zwiększenie masy ciała
Xanderla, implant w amp.-strzyk 3,6 mg	Mężczyźni osłabienie popędu płciowego; uderzenia gorąca; nadmierna potliwość; zaburzenia wzroku Kobiety osłabienie popędu płciowego; uderzenia gorąca; nadmierna potliwość; trądzik; suchość sromu i pochwy; powiększenie piersi	Mężczyźni zmiany nastroju, depresja; parestezje; ucisk rdzenia kręgowego; niewydolność serca; zawał serca; wysypka; ból kości; ginekomastia; reakcja w miejscu wstrzyknięcia; zmniejszenie gęstości kości; zwiększenie masy ciała Kobiety zmiany nastroju, depresja; parestezje; ból głowy; wysypka; łysienie; bóle stawów; nasilenie objawów nowotworu; ból w okolicy guza (na początku leczenia); zmniejszenie gęstości kości; zwiększenie masy ciała

Produkt leczniczy	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
Xanderla LA, implant w amp.-strzyk 10,8 mg	Oslabienie popędu płciowego; uderzenia gorąca; nadmierna potliwość; zaburzenia wzrodu;	Upośledzona tolerancja glukozy; zmiana nastroju, depresja; parestezje, ucisk rdzenia kręgowego; niewydolność serca, zawał serca; nieprawidłowe ciśnienie tętnicze; wysypka, ból kości, ginekomastia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie masy ciała
Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	Mężczyźni osłabienie popędu płciowego; uderzenia gorąca; nadmierna potliwość; zaburzenia wzrodu Kobiety osłabienie popędu płciowego; uderzenia gorąca; nadmierna potliwość; trądzik; suchość sromu i pochwy; powiększenie piersi; reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Mężczyźni upośledzona tolerancja glukozy; zmiany nastroju, depresja; parestezje; ucisk rdzenia kręgowego; niewydolność serca; zawał serca; nieprawidłowe ciśnienie tętnicze; wysypka; ból kości; ginekomastia; reakcja w miejscu wstrzyknięcia; zmniejszenie gęstości kości; zwiększenie masy ciała Kobiety zmiany nastroju, depresja; parestezje; nieprawidłowe ciśnienie tętnicze; wysypka; łysienie; nasilenie objawów nowotworu; ból w okolicy guza (na początku leczenia); zmniejszenie gęstości kości; zwiększenie masy ciała
Roseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg	osłabienie popędu płciowego; uderzenia gorąca; nadmierna potliwość; zaburzenia wzrodu	upośledzona tolerancja glukozy; zmiany nastroju, depresja; parestezje; ucisk rdzenia kręgowego; zawał serca; nieprawidłowe ciśnienie tętnicze; wysypka; ból kości; ginekomastia; reakcja w miejscu wstrzyknięcia; zmniejszenie gęstości kości; zwiększenie masy ciała

Tabela 11 Działania niepożądane na podstawie ChPL produktów leczniczych zawierających leuprorelinum

Produkt leczniczy	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	uderzenia gorąca, wybroczyny, rumień, zmęczenie, pieczenie w miejscu podania, zaburzenia, uczucia w miejscu podania	zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, biegunka, zapalenie żołądka i jelit/zapalenie okrężnicy, świąd, pocenie nocne, ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, sztywność, osłabienie, rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, skąpomocz, tkliwość piersi, zanik jąder, ból jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia wzrodu, zmniejszona wielkość prącia, złe samopoczucie, ból w miejscu podania, zasinienie w miejscu podania, klucie w miejscu podania, zaburzenia hematologiczne, niedokrwistość, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		
Leuprostin, implant, 3.6 mg	uderzenia gorąca z napadowym poceniem się, ból kości, zmniejszone libido i potencja	zwiększenie apetytu, zaburzenia snu, zmiany nastroju, depresja, parastezje, oddawanie moczu w nocy, bolesne oddawanie moczu, częstomocz
Leuprostin, implant, 5 mg	uderzenia gorąca, ból kości, zmniejszenie lub utrata libido i potencji, zmniejszenie wielkości jąder, nasilone pocenie się, reakcje w miejscu wkłucia np. zaczerwienienie, ból, obrzęk, świąd, które zazwyczaj ustępują nawet w razie kontynuowania leczenia, zwiększenie masy ciała	zmniejszenie apetytu, zwiększenie apetytu, zmiany nastroju, depresja, zaburzenia snu, bóle głowy, parestezje, nudności i (lub) wymioty, ból stawów i (lub) pleców, miastenia oddawanie moczu w nocy, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, ginekomastia, odczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności LDH, aminotransferaz (AlAT, AspAT), gamma-GT i fosfatazy zasadowej, które mogą być także objawem choroby podstawowej
Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	Ból kości, Nudności/wymioty, Zmniejszenie lub utrata libido i potencji, zmniejszenie wielkości jąder, Nasilone pocenie się, reakcje w miejscu wkłucia np. zaczerwienienie, ból, obrzęk, świąd, które zazwyczaj ustępują nawet w razie kontynuowania leczenia, Zwiększenie masy ciała	Zmniejszenie / zwiększenie apetytu, depresja, zaburzenia snu, zmiany nastroju, Bóle głowy, parestezje, Ból stawów i (lub) pleców, miastenia, ból krocza, ból w nadbrzuszu, Ginekomastia, Oddawanie moczu w nocy, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, Odczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, Utrata masy ciała, wzrost LDH, transaminaz, gamma-GT i fosfatazy alkalicznej, które mogą jednak być objawami choroby podstawowej.

Tabela 12 Działania niepożądane na podstawie ChPL produktów leczniczych zawierających triptorelinum

Produkt leczniczy	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
Diphereline SR 11,25 mg	Krwawienie z pochwy (w tym krwawienie z pochwy, krwawienie z odstawienia, krwawienie	Ból brzucha, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, zaczerwienienie oraz stan zapalny w miejscu

Produkt leczniczy	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do 1<10)
	z macicy, upławy, krwawienie z pochwy, w tym plamienie)	wstrzyknięcia), reakcja nadwrażliwości, zwiększenie masy ciała, ból głowy, trądzik, uderzenia gorąca
Diphereline SR 3,75	Oslabienie, ból pleców, parestezje w kończynach dolnych, zmniejszenie libido, Zaburzenia erekcji (w tym brak wytrysku, zaburzenia wytrysku), nadmierna potliwość, uderzenia gorąca	Nadciśnienie tętnicze, uczucie suchości w jamie ustnej, nudności, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień, zapalenie i ból), obrzęk, nadwrażliwość, zwiększenie masy ciała, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, Zawroty głowy, Ból głowy, Depresja, Utrata libido, Zaburzenia nastroju, ból miednicy
Gonaapeptyl Daily, 0,1 mg/1 ml	ból głowy, ból brzucha, nudności, krwawienia z pochwy, odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia.	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, zawroty głowy, uderzenia gorąca, wzdęcie brzucha, wymioty, ból pleców, poronienie, ból w obrębie miednicy, zespół hiperstymulacji jajników, bolesne miesiączkowanie, torbiele jajników, ból w miejscu wstrzyknięcia i (lub) reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne

9.2. Podsumowanie

Do przeglądu włączono dwa randomizowane badania kontrolne - Angus 2024 / Angus 2024b oceniające wpływ stosowania spironolaktonu oraz octanu cyproteronu na rozwój piersi u osób transpłciowych rozpoczynających terapię feminizującą z użyciem estradiolu oraz Burinkul 2021 porównujące skuteczność feminizującej terapii hormonalnej tj. octanu cyproteronu w skojarzeniu z estradiolem względem spironolaktonu w skojarzeniu z estradiolem w populacji kobiet transseksualnych.

Do przeglądu włączono również pięć opracowań wtórnych, trzy dot. stosowania leków androgennych: przegląd systematyczny i metaanalizę Gosikier 2024 dot. szacowania zmian związanych ze stosowaniem hormonalnej terapii afirmującą płeć (w tym spironolaktonu jako terapii add-on) w zakresie parametrów laboratoryjnych obejmujących stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL oraz HDL a także trójglicerydów, przegląd systematyczny Angus 2021 dotyczący skuteczności feminizującej terapii hormonalnej oraz przegląd systematyczny Wilson 2020 dot. wpływu leków antyandrogennych na poziom prolaktyny, występowania hiperprolaktynemii oraz prolaktynomy u kobiet transpłciowych stosujących terapię estrogenową, a także 2 opracowania wtórne dot. stosowania analogów gonadoliberyny u młodzieży transpłciowej w celu blokowania dojrzewania płciowego – przegląd systematyczny i metaanalizę Miroshnichenko 2025 oraz przegląd systematyczny Rew 2021.

Badanie Angus 2024 / 2024b wykazało, że po 6 miesiącach feminizującej terapii hormonalnej z użyciem estradiolu w skojarzeniu z octanem cyproteronu (CPA) lub spironolaktonem nie stwierdzono IS różnic między grupami w zakresie rozwoju piersi, objawów depresyjnych, dysforii płciowej ani stężenia potasu. CPA częściej prowadził do supresji testosteronu <2 nmol/L ($p = 0,008$) i wyższych stężeń prolaktyny ($p < 0,001$), natomiast spironolakton wiązał się z częstszym wzrostem poziomu kreatyniny i mocznika. W obu grupach zaobserwowano wydłużenie czasu repolaryzacji komór serca (QTc) ($p < 0,001$), bez różnic między interwencjami.

Badanie Burinkul 2021 potwierdziło wyższą skuteczność octanu cyproteronu względem spironolaktonu. Odsetek uczestników, którzy osiągnęli poziom testosteronu w zakresie żeńskim był znacznie wyższy podczas stosowania octanu cyproteronu (90%) niż podczas leczenia spironolaktonem (19%). W zakresie profilu bezpieczeństwa utrata libido była najczęstszym działaniem niepożądanym stwierdzonym w obu grupach. Innymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były: tkliwość piersi, mialgia i zwiększona częstotliwość oddawania moczu. Wszystkie te działania były dobrze tolerowane przez uczestników badania. Poważne działania niepożądane wynikające ze stosowania octanu cyproteronu zaobserwowano u dwóch osób spośród 52 włączonych do badania.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego i metaanalizy Gosikier 2024 dla podgrupy osób stosujących spironolakton jako terapia add-on, po 12 miesiącach terapii nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie cholesterolu całkowitego ani triglicerydów w żadnej z badanych grup. W przypadku HDL-C, spironolakton wiązał się z istotnym wzrostem stężenia, natomiast w grupie CPA odnotowano jedynie nieistotny spadek. Dla LDL-C nie wykazano istotnych zmian w grupie CPA, a w grupie spironolaktonu nie raportowano odrębnych wyników.

W badaniu Angus 2021 octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu oraz leuprorelina są bardziej skuteczne w stosunku do spironolaktonu w hamowaniu całkowitego stężenia testosteronu w surowicy. W celu optymalizacji stosowania antyandrogenów u kobiet transpłciowych konieczne są jednak dalsze badania oceniające klinicznie istotne punkty końcowe.

Przegląd systematyczny Wilson 2020 wykazał, że stosowanie octanu cyproteronu w terapii feminizującej częściej wiązało się ze wzrostem poziomu prolaktyny (152–297%) niż terapia skojarzona ze spironolaktonem (wzrost do 45%, nieistotny statystycznie; $p=0,10$). Wyniki badań retrospektywnych były niespójne, a siła dowodów dotyczących występowania hiperprolaktynemii i prolaktynomy była niewystarczająca.

Uzyskane wyniki w ramach przeglądu i metaanalizy Miroszynchenko 2025 wskazują na możliwą poprawę funkcjonowania psychicznego oraz niewielkie zmniejszenie objawów depresyjnych i dysforii płciowej w przypadku stosowania analogów gonadoliberyny u młodzieży transpłciowej, jednak wszystkie te efekty oceniono jako oparte na dowodach o bardzo niskiej pewności. Z kolei stosowanie analogów GnRH mogło wiązać się z obniżeniem gęstości mineralnej kości (zarówno w obrębie biodra, kręgosłupa lędźwiowego, jak i szyjki kości udowej). Ponadto, w 92% przypadków osoby poddane terapii GnRH kontynuowały leczenie hormonalne afirmujące płeć. Ogółem, pewność dostępnych dowodów uznano za bardzo niską, co uniemożliwia jednoznaczną ocenę skutków i bezpieczeństwa tych interwencji.

Z kolei przegląd Rew 2021 wskazuje, że stosowanie analogów GnRH u młodzieży z dysforią płciową może wiązać się z poprawą funkcjonowania psychicznego, spadkiem objawów depresji oraz niższym ryzykiem prób samobójczych w dorosłości. Odnotowano również brak istotnych zaburzeń funkcji nerek i wątroby oraz korzystne efekty pooperacyjne u osób AFAB. Jednocześnie wykazano możliwe działania niepożądane, takie jak spowolnienie wzrostu, zmiany w składzie ciała, spadek gęstości mineralnej kości i markerów jej obrotu, a w jednym przypadku – obniżenie IQ. Jakość dowodów oceniono jako niską do umiarkowanej.

Ograniczenia

Wszystkie włączone do przeglądu badania, które dotyczyły stosowania spironolaktonu w procesie tranzycji płciowej, oceniały jego zastosowanie wyłącznie w ramach terapii skojarzonej z estradiolem. Brak danych dotyczących monoterapii spironolaktonem uniemożliwia niezależną ocenę jego skuteczności i bezpieczeństwa w populacji osób transpłciowych. W związku z tym nie jest możliwe jednoznaczne wyodrębnienie efektów przypisywanych tej substancji czynnej od działań związanych z jednoczesnym podawaniem estrogenów, co należy uznać za istotne ograniczenie interpretacyjne. Dodatkowo, zidentyfikowano jedynie dwa badania RCT, z których jedno obejmowało populację australijską i tajską. Ze względu na ograniczony zakres, niewielką liczebność próby oraz różnice kulturowe i systemowe, wyniki te mają ograniczoną możliwość uogólnienia.

W odniesieniu do analogów gonadoliberyny (GnRH), większość przeglądów prezentowała wyniki zagregowane dla całej populacji objętej terapią hormonalną, bez wyszczególnienia konkretnego stosowanego preparatu. Ponadto, przeglądy systematyczne obejmujące te badania wskazują na istotne ograniczenia metodologiczne wynikające z niskiej jakości dostępnych dowodów, w tym małą liczebność próby oraz wysokie ryzyko błędów systematycznych, co znacząco ogranicza wiarygodność oraz możliwość uogólnienia wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analogów gonadoliberyny stosowanych w celu blokowania dojrzewania u młodzieży transpłciowej.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 13. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 19 marca 2025 r.

Substancja czynna	spironolactonum	goserelinum	Triptorelinum	leuprorelinum
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę	W aptece na receptę	W aptece na receptę	W aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%	ryczałt	ryczałt	ryczałt
Grupa limitowa	38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę^^ 69.2, Leki stosowane w terapii hormonalnej - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę^^^	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę
Zakres wskazań objętych refundacją	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy* Nowotwory złośliwe - Rak prostaty* Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykli** Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.^	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty# Desensybilizacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykli; Pacjenci zakwalifikowani do programu polityki zdrowotnej: leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028.### Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.###	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu.

* dotyczy Reseligo 3,6 mg, Xanderla, Zoladex

** dotyczy Xanderla

^ dotyczy Reseligo 10,8 mg, Reseligo 3,6 mg, Zoladex, Zoladex LA, Xanderla, Xanderla LA

^^ dotyczy Diphereline SR 3,75 i Diphereline SR 11,25 mg

^^^ dotyczy Gonapeptyl Daily

dotyczy Diphereline SR:

dotyczy Gonapeptyl Daily

dotyczy Diphereline SR i Gonapeptyl Daily

10.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Założenia analizy wpływu na budżet omówiono poniżej.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z uwagi na współpłacenie z perspektywy pacjenta. Ponieważ wszystkie oceniane produkty lecznicze są dostępne także w ramach katalogu D2, przedstawiono również oszacowania uwzględniające całkowitą ich refundację.

Horyzont czasowy

W obliczeniach przyjęto roczny horyzont czasowy.

Koszty i dawkowanie

Uwzględniono tylko koszty substancji czynnych. Nie uwzględniono kosztów innych leków stosowanych potencjalnie w terapii hormonalnej ani badań kontrolnych/wizyt lekarskich. Ceny i odpłatności przyjęto na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ.

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z informacjami wskazanymi w piśmie prof. dr hab. n. med. Roberta Spaczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości oraz w odnalezionych wytycznych klinicznych. W przypadku spironolaktonu oszacowania przeprowadzono dla dawki min/max, tj. 100 mg/300 mg dziennie. Założono 100% compliance.

Populacja

Zgodnie z danymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ, liczba osób z rozpoznaniem ICD-10: F64.0 w 2024 r. wyniosła 1277 pacjentów. Oceniane analogi GnRH stosowane są wspomagająco, obok estradiolu lub przy hamowaniu dojrzewania płciowego, natomiast spironolaktone stosowany jest wspomagająco obok estradiolu u pacjentów, którzy potrzebują terapii długoterminowej / w przypadku braku wyboru octanu cyproteronu (z uwagi na profil działań niepożądanych), co pozwala przypuszczać, że nie będą stosowane w całej populacji chorych. Z tego względu, a także z uwagi na brak możliwości określenia rozpowszechnienia poszczególnych produktów leczniczych we wnioskowanej populacji, oszacowania przeprowadzono na jednego pacjenta na rok.

Szczegóły dotyczące uwzględnionych kosztów zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 14 Koszty substancji czynnych i ich dawkowanie

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Dawkowanie	Koszt NFZ/opak [PLN]	Koszt pacjent/opak. [PLN]
Leuprorelinum				
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	1 x na 3 mies.	556,28	88,99
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	1x na 6 mies.	1112,55	122,15
Leuprostin, implant, 3,6 mg	1 implant	1x na 1 mies.	185,43	33,78
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	1x na 3 mies.	556,28	19,04
Librex, implant w amp.-strzyk., 11,25 mg	1 amp.-strzyk.	1x na 3 mies.	542,94	9,6
triptorelinum				
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	1x na 3 mies.	556,28	63,81

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opak.	Dawkowanie	Koszt NFZ/opak [PLN]	Koszt pacjent/opak. [PLN]
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	1x na 1 mies.	172,85	129,47
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.-strz.po 1 ml	1x na 1 dzień (1 opak. na tydzień)	168,53	3,20
goserelinum				
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	1x na 3 mies.	516,89	8,96
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg*	1 szt.	1x na 1 mies.	172,85	3,2
Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	1x na 1 mies.	172,85	4,8
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	1x na 3 mies.	497,42	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	1x na 1 mies.	172,85	58,09
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	1x na 3 mies.	519,19	178,95
spironolactonum				
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt	100 mg/ 300 mg dziennie	16,14	6,92
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt		14,13	6,95
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.		4,24	5,2
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt		25,79	11,05
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt		8,48	4,72
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt		15,19	9,55
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt		3,21	3,43
Spironol, tabl. powł., 50 mg*	30 szt.		8,84	3,27
Spironol, tabl. powł., 50 mg	60 szt		16,75	6,19
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.		10,85	4,01
Spironolactone Medreg, tabl. powł., 25 mg	100 szt		13,15	5,64
Spironolactone Medreg, tabl. powł., 25 mg	20 szt		2,83	1,76
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.		15,66	6,71
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt		2,83	3,6
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt		8,48	4,28

* opakowanie wyznaczające podst. limitu w swojej grupie

Wyniki analizy wpływu na budżet

Koszty terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta / rok

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, roczny koszt leczenia jednego pacjenta poszczególnymi **analogami hormonu uwalniającego gonadotropinę** wskazanymi w zleceniu MZ wyniesie w zależności od produktu leczniczego i jego prezentacji:

- a) z perspektywy NFZ (finansowanie w ramach kat. A1):
 - o w przypadku leuproreliny: od 2171,76 zł do 2225,16 zł;
 - o w przypadku triptoreliny: od 2074,20 zł do 8763,56 zł;
 - o w przypadku gosereliny: od 1989,68 zł do 2076,76 zł.
- b) z perspektywy NFZ (finansowanie w ramach kat. D2):
 - o w przypadku leuproreliny: od 2210,16 zł do 2630,52 zł;
 - o w przypadku triptoreliny: od 2480,36 zł do 8929,96 zł;
 - o w przypadku gosereliny: od 2025,52 zł do 2792,56 zł;

- c) z perspektywy pacjenta (finansowanie w ramach kat. A1):
- o w przypadku leuproreliny: od 38,40 zł do 405,36;
 - o w przypadku triptoreliny: od 166,40 zł do 255,24 zł;
 - o w przypadku gosereliny: od 35,84 zł do 715,80 zł

Natomiast w przypadku **spironolaktonu**, zgodnie z oszacowaniami, roczny koszt leczenia jednego pacjenta wyniesie w zależności od produktu leczniczego i jego prezentacji:

- a) z perspektywy NFZ (finansowanie w ramach kat. A1):
- a. dawkowanie 100 mg/dzień: od 188,27 zł do 234,33 zł;
 - b. dawkowanie 300 mg/dzień: od 564,80 zł do 702,99 zł;
- b) z perspektywy NFZ (finansowanie w ramach kat. D2):
- a. dawkowanie 100 mg/dzień: od 268,93 zł do 484,72 zł;
 - b. dawkowanie 300 mg/dzień: od 806,80 zł do 1454,16 zł;
- c) z perspektywy pacjenta (finansowanie w ramach kat. A1):
- a. dawkowanie 100 mg/dzień: od 72,18 zł do 259,20 zł;
 - b. dawkowanie 300 mg/dzień: od 216,54 zł do 777,60 zł.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15 Analiza wpływu na budżet - koszty terapii pojedynczego pacjenta

Nazwa, postać i dawka leku	Koszt NFZ A1 /rok [PLN]	Koszt pacjent/rok [PLN]	Koszt NFZ D2 /rok [PLN]
leuprorelinum			
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	2225,12	355,96	2581,08
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	2225,10	244,30	2469,40
Leuprostin, implant, 3.6 mg	2225,16	405,36	2630,52
Leuprostin, implant, 5 mg	2225,12	76,16	2301,28
Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	2171,76	38,40	2210,16
triptorelinum			
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań	2225,12	255,24	2480,36
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań	2074,20	1553,64	3627,84
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	8763,56*	166,40*	8929,96*
goserelinum			
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	2067,56	35,84	2103,40
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg*	2074,20	38,40	2112,60
Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	2074,20	57,60	2131,80
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1989,68	35,84	2025,52
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	2074,20	697,08	2771,28
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	2076,76	715,80	2792,56
spironolactonum			
Nazwa, postać i dawka leku	Koszt NFZ A1 /rok [PLN]	Koszt pacjent/rok [PLN]	Koszt NFZ D2 /rok [PLN]

Nazwa, postać i dawka leku	Koszt NFZ A1 /rok [PLN]		Koszt pacjent/rok [PLN]		Koszt NFZ D2 /rok [PLN]	
	100 mg/ dzień	300 mg/ dzień	100 mg/ dzień	300 mg/ dzień	100 mg/ dzień	300 mg/ dzień
Finospir, tabl., 100 mg	196,37	589,11	83,04	249,12	280,56	841,69
Finospir, tabl., 25 mg	206,30	618,89	100,08	300,24	307,77	923,30
Finospir, tabl., 25 mg	206,35	619,04	249,60	748,80	459,41	1378,24
Finospir, tabl., 50 mg	188,27	564,80	79,56	238,68	268,93	806,80
Finospir, tabl., 50 mg	206,35	619,04	113,28	339,84	321,20	963,60
Spironol, tabl., 25 mg	221,77	665,32	137,52	412,56	361,20	1083,61
Spironol, tabl., 25 mg	234,33	702,99	246,96	740,88	484,72	1454,16
Spironol, tabl. powł., 50 mg*	215,11	645,32	78,48	235,44	294,68	884,03
Spironol, tabl. powł., 50 mg	203,79	611,38	74,28	222,84	279,10	837,31
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	198,01	594,04	72,18	216,54	271,20	813,59
Spironolactone Medreg, tabl. powł., 25 mg	191,99	575,97	81,22	243,65	274,33	823,00
Spironolactone Medreg, tabl. powł., 25 mg	206,59	619,77	126,72	380,16	335,07	1005,21
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	190,53	571,59	80,52	241,56	272,17	816,51
Verospiron, tabl., 25 mg	206,59	619,77	259,20	777,60	469,39	1408,17
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	206,35	619,04	102,72	308,16	310,49	931,48

* Należy zauważyć, że Gonapeptyl Daily musi być podawany codziennie, co prawdopodobnie z uwagi na drogę podania i częstotliwość stosowania (podskórnie jeden raz na dobę w okolicę dolnej ściany brzucha) wykluczy go z długotrwałego stosowania

Ograniczenia analizy:

- brak możliwości oszacowania populacji oraz rozpowszechnienia uwzględnionych produktów leczniczych,
- nieuwzględnienie kosztów monitorowania leczenia, kosztów wizyt lekarskich i kosztów pozostałych leków stosowanych w terapii hormonalnej,
- jeden z leków wskazanych w zleceniu: Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0,1 mg/ml musi być podawany codziennie, co prawdopodobnie z uwagi na drogę podania i częstotliwość stosowania (podskórnie jeden raz na dobę w okolicę dolnej ściany brzucha) wykluczy go z długotrwałego stosowania.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Angus 2021	Angus, L. M., Nolan, B. J., Zajac, J. D., & Cheung, A. S. (2021). A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. <i>Clinical endocrinology</i> , 94(5), 743-752. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.14329
Angus 2024	Angus, L. M., Leemaqz, S. Y., Kasielska-Trojan, A. K., Mikołajczyk, M., Doery, J. C., Zajac, J. D., & Cheung, A. S. (2024). Effect of spironolactone and cyproterone acetate on breast growth in transgender people: a randomized clinical trial. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , dgae650.
Angus 2024b	Angus, L. M., Lin, T., Leemaqz, S. Y., & Cheung, A. S. (2024). Effect of feminizing hormone therapy on QTc interval: a secondary analysis of a randomized clinical trial. <i>JAMA network open</i> , 7(3), e243994-e243994.
Burinkul 2021	Burinkul, S., Panyakhamlerd, K., Suwan, A., Tuntiviriyapun, P., & Wainipitapong, S. (2021). Anti-androgenic effects comparison between cyproterone acetate and spironolactone in transgender women: a randomized controlled trial. <i>The Journal of Sexual Medicine</i> , 18(7), 1299-1307. https://academic.oup.com/jsm/article-abstract/18/7/1299/6956069?login=false
Gosikier 2024	Gosiker, B., Moutchia, J., Nguyen, N., Getahun, D., & Goodman, M. (2024). Changes in blood lipids following initiation of gender affirming hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of clinical & translational endocrinology</i> , 36, 100349.
Miroshnychenko 2025	Miroshnychenko, A., Roldan, Y., Ibrahim, S., Kulatunga-Moruzi, C., Montante, S., Couban, R., & Brignardello-Petersen, R. (2025). Puberty blockers for gender dysphoria in youth: A systematic review and meta-analysis. <i>Archives of Disease in Childhood</i> .
Rew 2021	Rew, L., Young, C. C., Monge, M., & Bogucka, R. (2021). Puberty blockers for transgender and gender diverse youth—a critical review of the literature. <i>Child and Adolescent Mental Health</i> , 26(1), 3-14.
Wilson 2020	Wilson, L. M., Baker, K. E., Sharma, R., Dukhanin, V., McArthur, K., & Robinson, K. A. (2020). Effects of antiandrogens on prolactin levels among transgender women on estrogen therapy: a systematic review. <i>International journal of transgender health</i> , 21(4), 391-402.

Rekomendacje kliniczne

Endocrine Society 2017	Wylie C Hembree, Peggy T Cohen-Kettenis, Louis Gooren, Sabine E Hannema, Walter J Meyer, M Hassan Murad, Stephen M Rosenthal, Joshua D Safer, Vin Tangpricha, Guy G T'Sjoen, Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , Volume 102, Issue 11, 1 November 2017, Pages 3869–3903, https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658
Gawlik-Starzyk et. al. 2025	Framework guidelines for the process of caring for the health of adolescent transgender (T) and non-binary (NB) people experiencing gender dysphoria — the position statement of the expert panel, <i>Endokrynologia Polska</i> DOI: 10.5603/ep.104289, ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306, Volume/Tom 76; Number/Numer 1/2025
Izakova et. al. 2023	Lubomira Izakova et. al. Standard procedurę for diagnosis and comprehensive health are managenent of adult with transsexualism (F64.0), Expert Working Group
Moral-Martos 2022	Moral-Martos A, Guerrero-Fernández J, Gómez-Balaguer M, Rica Echevarría I, Campos-Martorell A, Chueca-Guindulain MJ, García García E, Hoyos-Gurrea R, López de Lara D, López-Siguero JP, Martos Tello JM, Mora Palma C, Riaño Galán I, Yeste Fernández D. Clinical practice guidelines for transsexual, transgender and gender diverse minors. <i>An Pediatr (Engl Ed)</i> . 2022 Apr;96(4):349.e1-349.e11. doi: 10.1016/j.anpede.2022.02.002. Epub 2022 May 6. PMID: 35534418.
PST 2020	Grabski, B., Rachoń, D., Czernikiewicz, W., Dulko, S., Jakima, S., Müldner-Nieckowski, Ł. & Mazurczak, A. (2020). Zalecenia Polskiego Towarzystwa Seksuologicznego dotyczące opieki nad zdrowiem dorosłych osób transpłciowych: stanowisko panelu ekspertów. <i>Psychiatria Polska</i> , 55(3).
WPATH 2022	Coleman, E., Radix, A. E., Bouman, W.P., Brown, G.R., de Vries, A. L. C., Deutsch, M. B., Ettner, R., Fraser, L., Goodman, M., Green, J., Hancock, A. B., Johnson, T. W., Karasic, D. H., Knudson, G. A., Leibowitz, S. F., Meyer-Bahlburg, H. F.L., Monstrey, S. J., Motmans, J., Nahata, L., Arcelus, J. (2022). Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. <i>International Journal of Transgender Health</i> , 23(S1), S1-S260.

Pozostałe publikacje

ChPL Finospir	Charakterystyka Produktu Leczniczego Finospir.
ChPL Reseligo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo.
ChPL Eligard	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard.
ChPL Diphereline	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline.

12. Załączniki

12.1. Zestawienie produktów leczniczych zawierających oceniane substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19.03.2025 r.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Leuprorelinum, Grupa limitowa 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę								
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	540,00	583,20	618,19	645,27	565,88	ryczałt	88,99
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	1045,11	1128,72	1196,45	1234,70	1131,75	ryczałt	122,15
Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	176,00	190,08	201,48	219,21	188,63	ryczałt	33,78
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	478,90	517,21	548,24	575,32	565,88	ryczałt	19,04
Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	459,00	495,72	525,46	552,54	552,54	ryczałt	9,60
Triptorelinum, Grupa limitowa 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę								
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	518,00	559,44	593,01	620,09	565,88	ryczałt	63,81
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	248,90	268,81	284,94	302,32	176,05	ryczałt	129,47
Triptorelinum, Grupa limitowa 69.2, Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę								
Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.-strz.po 1 ml	135,00	145,80	154,55	171,73	171,73	ryczałt	3,20
Goserelinum, Grupa limitowa 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę								
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	436,50	471,42	499,71	525,85	525,85	ryczałt	8,96
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	138,60	149,69	158,67	176,05	176,05	ryczałt	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	140,00	151,20	160,27	177,65	176,05	ryczałt	4,80
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	419,50	453,06	480,24	506,38	506,38	ryczałt	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	186,55	201,47	213,56	230,94	176,05	ryczałt	58,09

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	587,00	633,96	672,00	698,14	528,15	ryczałt	178,95
Spirolactonum, Grupa limitowa 38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton								
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	15,10	16,31	17,29	23,06	23,06	30%	6,92
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	14,00	15,12	16,03	21,08	20,18	30%	6,95
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	6,43	6,94	7,48	9,44	6,06	30%	5,20
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	25,40	27,43	29,07	36,84	36,84	30%	11,05
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	8,50	9,18	9,73	13,20	12,11	30%	4,72
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	17,20	18,58	19,69	24,74	20,18	30%	9,55
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	4,30	4,64	5,18	6,64	4,04	30%	3,43
Spironol, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	7,50	8,10	8,64	12,11	12,11	30%	3,27
Spironol, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	15,00	16,20	17,17	22,94	22,94	30%	6,19
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.	9,20	9,94	10,53	14,86	14,86	30%	4,01
Spironolactone Medreg, tabl. powł., 25 mg	100 szt.	12,00	12,96	13,74	18,79	18,79	30%	5,64
Spironolactone Medreg, tabl. powł., 25 mg	20 szt.	2,40	2,59	3,13	4,59	4,04	30%	1,76
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	14,50	15,66	16,60	22,37	22,37	30%	6,71
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	4,10	4,43	4,97	6,43	4,04	30%	3,60
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	8,10	8,75	9,29	12,76	12,11	30%	4,28

12.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"transgender persons"[MeSH Terms]	8 574
#2	"Transgender"[Title/Abstract]	15 278
#3	"Transgenderism"[Title/Abstract]	85
#4	"gender fluidity"[Title/Abstract]	24
#5	"Transsexualism"[Title/Abstract]	953
#6	"transsexualism"[MeSH Terms]	4 780
#7	Transsexual[MeSH Terms]	0
#8	"Transsexual"[Title/Abstract]	1 373
#9	"trans masculine"[Title/Abstract]	96
#10	"trans feminine"[Title/Abstract]	65
#11	"transgender persons"[MeSH Terms] OR "Transgender"[Title/Abstract] OR "Transgenderism"[Title/Abstract] OR "gender fluidity"[Title/Abstract] OR "Transsexualism"[Title/Abstract] OR "Transsexualism"[MeSH Terms] OR "Transsexual"[Title/Abstract] OR "trans masculine"[Title/Abstract] OR "trans feminine"[Title/Abstract]	19 603
#12	"leuprorelinum"[Title/Abstract]	1
#13	"leuprorelin"[Title/Abstract]	600
#14	"leuprolide"[MeSH Terms]	3 127
#15	"leuprolide"[MeSH Terms]	3 127

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	"leuprolide"[Title/Abstract]	2 225
#17	"triptorelinum"[Title/Abstract]	1
#18	"triptorelin"[Title/Abstract]	935
#19	"triptorelin pamoate"[MeSH Terms]	2 033
#20	"triptorelin pamoate"[MeSH Terms]	2 033
#21	"decapeptyl"[Title/Abstract]	232
#22	"spironolactone"[Title/Abstract]	7 332
#23	"spironolactone"[MeSH Terms]	7 381
#24	"spironolactonum"[Title/Abstract]	2
#25	Acetylthiospirolactone[Title/Abstract]	0
#26	Acetylthiospirolactone[Title/Abstract]	0
#27	"Goserelin"[Title/Abstract]	1 130
#28	"goserelin"[MeSH Terms]	1 673
#29	"Goserelinum"[Title/Abstract]	1
#30	"leuprorelinum"[Title/Abstract] OR "leuprorelin"[Title/Abstract] OR "leuprolide"[MeSH Terms] OR "leuprolide"[MeSH Terms] OR "leuprolide"[Title/Abstract] OR "triptorelinum"[Title/Abstract] OR "triptorelinum"[Title/Abstract] OR "triptorelin pamoate"[MeSH Terms] OR "triptorelin pamoate"[MeSH Terms] OR "triptorelin pamoate"[Title/Abstract] OR "decapeptyl"[Title/Abstract] OR "spironolactone"[Title/Abstract] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactonum"[Title/Abstract] OR "Goserelin"[Title/Abstract] OR "Goserelin"[MeSH Terms] OR "Goserelinum"[Title/Abstract]	18 241
#31	("transgender persons"[MeSH Terms] OR "Transgender"[Title/Abstract] OR "Transgenderism"[Title/Abstract] OR "gender fluidity"[Title/Abstract] OR "Transsexualism"[Title/Abstract] OR "Transsexualism"[MeSH Terms] OR "Transsexual"[Title/Abstract] OR "trans masculine"[Title/Abstract] OR "trans feminine"[Title/Abstract]) AND ("leuprorelinum"[Title/Abstract] OR "leuprorelin"[Title/Abstract] OR "leuprolide"[MeSH Terms] OR "leuprolide"[MeSH Terms] OR "leuprolide"[Title/Abstract] OR "triptorelinum"[Title/Abstract] OR "triptorelin"[Title/Abstract] OR "triptorelin pamoate"[MeSH Terms] OR "triptorelin pamoate"[MeSH Terms] OR "triptorelin pamoate"[Title/Abstract] OR "decapeptyl"[Title/Abstract] OR "spironolactone"[Title/Abstract] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "spironolactonum"[Title/Abstract] OR "Goserelin"[Title/Abstract] OR "Goserelin"[MeSH Terms] OR "Goserelinum"[Title/Abstract])	121

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Transsexualism.mp. or transsexualism/	3 534
#2	Transsexualism.ab,kf,kw,ti.	896
#3	Transgender.ab,kf,kw,ti.	18 932
#4	Transgenderism.ab,kf,kw,ti.	136
#5	Gender Fluidity.ab,kf,kw,ti.	24
#6	Transsexual.ab,kf,kw,ti.	1 529
#7	Trans Masculine.ab,kf,kw,ti.	99
#8	Trans Feminine.ab,kf,kw,ti.	78
#9	Trans.ab,kf,kw,ti.	169 904
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	189 113
#11	Goserelin.ab,kf,kw,ti.	1 617
#12	Goserelinum.ab,kf,kw,ti.	1
#13	spironolactone.ab,kf,kw,ti.	9 482
#14	spironolactonum.ab,kf,kw,ti.	2
#15	Acetylthiospirolactone.ab,kf,kw,ti.	0
#16	triptorelinum.ab,kf,kw,ti.	1

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	triptorelin.ab,kf,kw,ti.	1 474
#18	decapeptyl.ab,kf,kw,ti.	229
#19	leuprorelinum.ab,kf,kw,ti.	1
#20	leuprorelin.ab,kf,kw,ti.	871
#21	leuprolide.ab,kf,kw,ti.	3 016
#22	leuprolidine.ab,kf,kw,ti.	0
#23	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	15 973
#24	10 and 23	281

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Transsexualism] explode all trees	43
#2	("transsexualism"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72
#3	MeSH descriptor: [Transgender Persons] explode all trees	171
#4	("transgender"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	846
#5	(Transgenderism):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#6	(Gender Fluidity):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#7	("transsexual"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72
#8	(Trans Masculine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#9	(Trans Feminine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#10	(Trans):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 965
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	6 760
#12	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	819
#13	(leuprorelin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	440
#14	(leuprorelinum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#15	("leuprorelin acetate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	146
#16	("triptorelin pamoate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	547
#17	MeSH descriptor: [Triptorelin Pamoate] explode all trees	536
#18	("Decapeptyl"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	195
#19	(triptorelinum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#20	(spironolactone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 440
#21	MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees	1 245
#22	(Acetylthiospirolactone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#23	(spironolactonum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#24	MeSH descriptor: [Goserelin] explode all trees	660
#25	("goserelin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 199
#26	(Goserelinum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#27	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	5 146
#28	#11 and #27	48